Aus dem Institut für
Sozialmedizin und Epidemiologie
des Bundesgesundheitsamtes
Leiter: Prof. Dr. H. Hoffmeister

DIE ACCRETION VON FLUORID IM SKELETT WÄHREND DER FOETALPERIODE

Dissertation
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Franz Josef Schraad
aus Lohne

1985

Aus dem Institut für
Sozialmedizin und Epidemiologie
des Bundesgesundheitsamtes
Leiter: Prof. Dr. H. Hoffmeister

DIE ACCRETION VON FLUORID IM SKELETT WÄHREND DER FOETALPERIODE

Dissertation zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Franz Josef Schraad
aus Lohne

Referent : Prof. Dr.med. K.E. Bergmann

Korrefrent : Prof.Dr. H. Newesely

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29.11.1985

Inhaltsübersicht

		Seite
1.	Einleitung und Zielsetzung	7
2.	Material und Methode	15
2.1	Material	15
2.1.1	Geräte	15
2.1.2	Lösungen	16
2.2	Methode	16
2.2.1	Messung mit der Ionen-spezifischen Elektrode	16
2.2.2	Neutronenaktivierungsanalyse	19
2.2.3	Calcium und Magnesiumbestimmung mit dem Atomabsorptionsspektrographen	21
2.3	Diskussion der Methode	23
3.	Ergebnisse	25
4.	Diskussion	53
5.	Zusammenfassung	60
6.	Literatur	61
7.	Daten	70

1. Einleitung und Zielsetzung

Die Zufuhr von Fluoriden für eine Herabsetzung der Kariesfrequenz wird zur Zeit viel diskutiert. Die Diskussion, die heute bald mehr politischen Charakter trägt, wird häufig nicht auf dem Boden wissenschaftlicher Erkenntnisse geführt.
Viele Organisationen haben sich bemüht, umfassend die Fragen, die in den öffentlichen Diskussionen auftreten, wissenschaftlich fundiert zu beantworten (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Trotz alledem werden heute noch immer von einigen Organisationen falsche Informationen verbreitet, die zu einer Verunsicherung der Bevölkerung führen (8, 9).

Fluor und dessen Verbindungen zählt heute zu den am besten untersuchten Elementen. Bereits 1975 waren zu dem Thema "Fluoride" nahezu 30.000 Veröffentlichungen erschienen (7a). Sicherlich gibt es immer noch offene Fragen, doch kann man mit dem heutigen Wissen sagen, daß Fluoride in den Mengen, wie sie für eine Kariesprophylaxe nötig sind, keine schädlichen Folgen für die Menschen haben (1).

Schon frühzeitig erkannten Ärzte die kariesreduzierende Wirkung von Fluoriden. Bereits um die Jahrhundertwende wurden wissenschaftliche Untersuchungen und Empfehlungen dazu veröffentlicht (10).

Die chemischen Eigenschaften des Fluors sind schon aus der Stellung im Periodensystem zu erkennen. Wegen der höchsten Elektronegativität ist es das reaktionsfreudigste Element, welches sogar mit Edelgasen stabile Salze bildet. Die chemischen Reaktionen des Fluoridions unterscheiden sich aber erheblich von denen des elementaren Fluors, welches in der Natur nicht vorkommt. Die einzelnen Reaktionstypen - Komplexbindung, homöopolare Bindung, Ionenbindung - des Fluoridions sind abhängig von dem Reaktionspartner (11).

Fluor steht in der Häufigkeitsliste der Elemente, die in der Erdrinde vorkommen, an 13. Stelle (11). Die häufigsten Verbindungen des Fluors sind: Flußspat (CaF_2), Kryolith (Na_3AlF_6) und Apatit ($Ca_5(PO_4)_3OH$).
Fluor wandert innerhalb der Grundelemente Boden, Wasser und Luft ständig. Die folgende Abbildung zeigt den Fluorkreislauf.

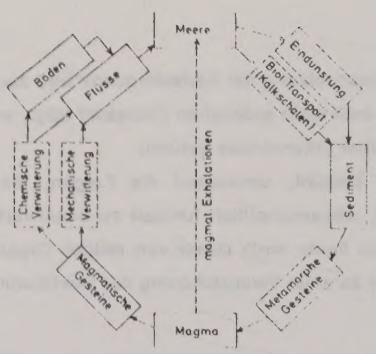


Abb. 1: Geologischer Kreislauf des Elementes Fluor (nach Newesely, 11)

Eine absolute Konzentration von Fluor, bzw. Fluorid in den Grundelementen anzugeben ist nicht möglich, da Meßergebnisse von sehr vielen Parametern beeinflußt werden, und so können Angaben dazu, wie man sie in der Literatur findet (12, 13, 14, 15) nur relativ sein oder für ganz bestimmte Voraussetzungen an ganz bestimmten Orten gelten. Es ist heute schwer vorstellbar, daß es natürliche Stoffe gibt, die kein Fluorid enthalten. Der Tatsache, daß die Fluoridkonzentration unter verschiedenen Bedingungen unterschiedlich ist, muß in Bezug auf eine Fluoridsupplementierung Rechnung getragen werden.
Auch der Fluoridgehalt der Pflanzen und Tiere ist nicht nur von der Konzentration der Umgebung abhängig, sondern von unterschiedlichen Größen, wie z.B. von der Tier- und Pflanzenart selber (16, 17).
Somit können Tierversuche, die durchgeführt werden, um Rückschlüsse auf den Fluoridstoffwechsel des Menschen zu ziehen nur Anregungen geben.
Bei der Frage, wie groß die Fluoridaufnahme der einzelnene Organismen ist, muß auch die Fluoridverbindung berücksichtigt werden, da unterschiedliche Verbindungen von den Organismen unterschiedlich verarbeitet werden (18, 19, 20).

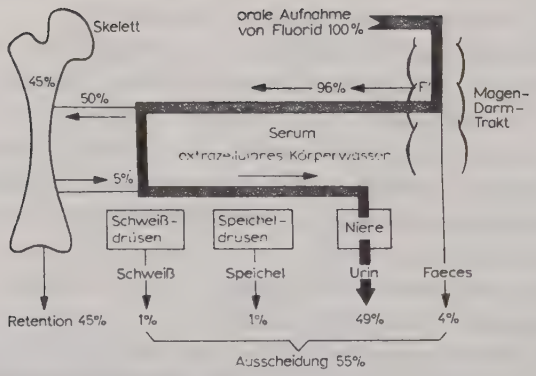
Fluorid wird heute zu den essentiellen Spurenelementen gezählt, da unter spurenelementsterilen Bedingungen im Tierversuch eine fluoridarme Ernährung Wachstumsstörungen verursacht (21, 22, 23, 24, 25, 26). Störungen durch eine Fluoridmangelernährung sind beim Menschen noch nicht beobachtet worden, da es auch, wie erwähnt, nicht möglich ist sich fluoridfrei zu ernähren.

Fluoride werden vom Menschen mit der Luft, dem Wasser, Lebensmitteln und auch durch die Verwendung fluoridhaltiger Zahnpflegemittel aufgenommen.
Wenn die Fluoridkonzentration im Trinkwasser gering ist (unter 0,3 mg/l), wird der hauptsächliche Teil mit der Nahrung zugeführt. Dieser beträgt nach übereinstimmenden Untersuchungen in verschiedenen Ländern und unter Berücksichtigung der je nach Nahrungsmittel z.T. erheblich reduzierten Bioverfügbarkeit (25) beim Erwachsenen im allgemeinen etwa 0,2-0,5 mg Fluorid pro Tag (25, 26, 27, 28). Die Fluoridaufnahme von Säuglingen beträgt in Berlin durchschnittlich 0,089 mg/d (29).
Die tägliche Aufnahme kann allerdings durch vermehrten Tee- und Fischkonsum und durch einzelne Mineralwässer erhöht werden (25, 26, 27, 30, 31, 32, 33). Die in der Atemluft vorhandene Fluoridkonzentration, die normalerweise unter 0,003 mg/m^3 beträgt, erhöht die Aufnahme nur unwesentlich. Höhere Werte können sich nur in unmittelbarer Nachbarschaft von Aluminium-, Emaille-, Keramik-, Zement- und Ziegelfabriken, sowie Braunkohle-Kraftwerken ergeben.

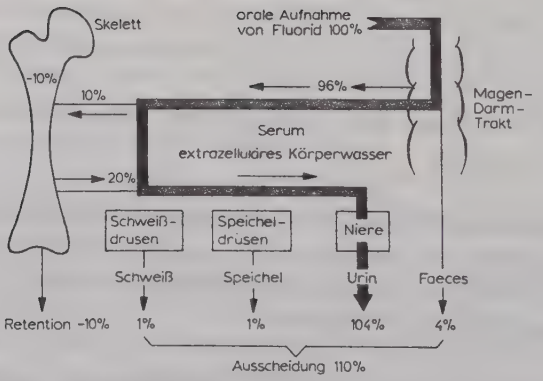
Die mit der Nahrung aufgenommenen Fluoride werden in Abhängigkeit von ihrer Löslichkeit im Magen-Darm-Trakt bis zu 80% resorbiert (28). Dabei scheint es sich um eine passive Diffusion zu handeln, welche durch die Anwesenheit bestimmter Ionen beschleunigt oder verlangsamt wird (34, 35).
Gasförmige Fluoride werden auch in Verbindung mit Staub nahezu vollständig im Respirationstrakt resorbiert (36).

Resorbiertes Fluorid wird rasch innerhalb der extrazellulären Körperflüssigkeit verteilt. Die Konzentration im Plasma liegt zwischen 0,01-0,02 ppm (37). Diese Konzentration bleibt bis zu einer Erhöhung des Trinkwasserfluoridgehaltes auf 2,5 ppm auf Grund einer homeostatischen Regulation relativ konstant.

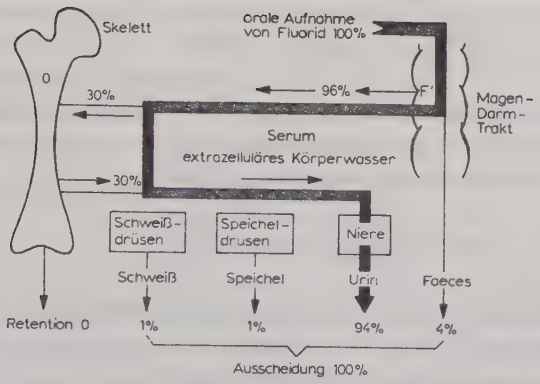
Das absorbierte Fluorid wird teilweise vom Skelett aufgenommen und größtenteils aber wieder durch die Niere ausgeschieden. Bei einer positiven Bilanz ist die Ausscheidung geringer als die Zufuhr.



Positive Bilanz



Negative Bilanz



Ausgeglichene Bilanz

Abb. 2 (28).

Etwa 99% des im Körper befindlichen Fluorides befindet sich im Knochen oder in den Zähnen.
In Abhängigkeit von der Fluoridzufuhr nimmt bis zu einem Alter von ungefähr sechzig Jahren der Fluoridgehalt im Knochen zu und scheint somit dann ein Plateau zu erreichen ("steady state") (38, 39). Die Höhe des "steady state" ist abhängig von der Höhe der Fluoridaufnahme.

Die Ausscheidung von Fluorid erfolgt beinahe ausschließlich über die Niere. Nur ein kleiner Teil, und hier vorwiegend schwer lösliche Verbindungen, werden mit den Faeces ausgeschieden. Auch die Ausscheidungen durch Schweiß und Speichel ist sehr gering.

Die genaue kariesprophylaktische Wirkung von Fluoriden ist nicht bekannt. Dies ist auch nicht möglich, da es auch noch keine befriedigende kausale Erklärung der Kariesentstehung gibt. Aber aus den Wirkungsmechanismen der Fluoride kann man ihre Bedeutung ableiten.

In der präeruptiven Phase liegt die Wirkung des Fluoridions in einer Begünstigung des Umwandlungsprozesses von Oktakalziumphosphat in Apatit:

$$Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2H_2O \xrightarrow{H_2O(F^-)} Ca_5(PO_4)_3 \cdot (OH,F)$$

In der posteruptiven Phase ist die Wirkung abhängig von der Fluoridkonzentration. Bei Konzentrationen von etwa 1 ppm im Trinkwasser findet eine direkte Austauschreaktion zwischen dem Hydroxyllon und dem Fluoridion statt:

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + F^- \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH, F) + OH$$

Fluoridierter Apatiti ist um so schwerer säurelöslich, je mehr OH-Ionen gegen F-Ionen ausgetauscht worden sind.

Bei der Einwirkung konzentrierterer Fluoridlösungen - über 18 ppm - kommt es nicht zu einer direkten Substitution, sondern es entsteht erst Calciumfluorid, welches an der Schmelzoberfläche haftet und als Depot wirkt:

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 2\,F^- \longrightarrow 10\,CaF_2 + 6\,PO_4^{3-} + 2\,OH^-$$

Aus dieser Schicht werden die Fluoridionen mit der Zeit gelöst und es kommt zu der oben beschriebenen Austauschreaktion (40).

Fluoriden werden aber noch mehr karies- und parodontal-prophylaktische Wirkungen zugerechnet, wobei die Wichtung umstritten ist.

Fluoride spielen eine wichtige Rolle bei den Remineralisationsvorgängen an der Schmelzoberfläche nach den oben genannten Prinzipien. Außerdem besitzen sie noch bakteriostatische bis bakterizide Wirkung (41). Durch eine antiglykolytische Wirkung vermindern sie die Plaquebildung. Für die Wirkung von Fluoriden ist es notwendig, daß sie in ionischer Form vorliegen. Die heute gebräuchlichsten Verbindungen sind Natriumfluorid, Monofluorphosphat, Zinnfluorid und die Aminfluoride, die bei topicaler Anwendung als wirkungsvollste Verbindungen angesehen werden (41).

Die optimale kariesprophylaktische Menge an Fluoriden die ein Erwachsener aufnehmen sollte, liegt bei 1,5 - 2,5 mg (42). Bei Säuglingen und Kleinkindern wird die Dosis entsprechend verringert, wobei es unterschiedliche Empfehlungen einzelner Institute gibt (43).
Von der DGZMK wird folgende angegeben:

Lebensjahr	Fluoriddosis (mg/d)
1. und 2.	0,25
3.	0,5
4. bis 6.	0,75
7. bis 14.	1,0

Tab. 1 (43)

Die heute am häufigsten durchgeführte Form der Fluoridsupplementierung ist die Trinkwasserfluoridierung. Probleme, die in Zusammenhang mit der Durchführung einer Trinkwasserfluoridierung stehen, sind diskutiert und Lösungen gefunden worden (44, 45).
Zur Trinkwasserfluoridierung stehen alternative Möglichkeiten der Supplementierung zur Verfügung (46), wie die Salzfluoridierung (47), Milchfluoridierung und die lokale Anwendung von Fluoriden.

Die Höhe der Fluoridsupplementierung muß immer der Umgebung und den Lebensgewohnheiten angepaßt werden, um eventuelle Intoxikationen zu vermeiden (47).

Als erstes Zeichen einer erhöhten Fluoridaufnahme ist die Dentalfluorose (mottled enamel) anzusehen. Sie kann aber nicht als eine schädliche Nebenwirkung bezeichnet werden, weil die Gesundheit dadurch nicht beeinträchtigt wird. Bei schweren Ausprägungsgraden kann sie ein ästhetisches Problem darstellen, das behandelt werden muß.

Die Gefahr einer chronischen Toxizität im Sinne einer radiologisch erkennbaren Skelettfluorose tritt erst bei einer jahrelangen Zufuhr von 10-20 mg pro Tag auf (48). Eine akute Intoxikation mit letalem Ausgang durch Fluoridtabletten, wie sie für die Kariesprophylaxe angewendet werden, ist bisher nicht vorgekommen und läßt sich durch Packungsgrößen, kindersichere Verschlüsse etc. zuverlässig verhüten.
Die Weltgesundheitsbehörde hat für Zusatzstoffe zur Nahrung und für Pestizide eine Sicherheitsspanne von 1:100 vorgeschlagen (48a). Diese ist bei der Fluoridsupplementierung geringer, wobei man aber sagen muß, daß Fluorid nicht mit Fremdstoffen, wie PCB oder Pestiziden verglichen werden kann, sondern nur mit anderen Nahrungsfaktoren. So ist es gesundheitlich gefährlich das 100-fache der wünschenswerten Eisen-, Kupfer-, Wasser-, Salz-, Fett-, Vitamin A-, oder Energiezufuhr akut, oder langfristig aufzunehmen. Auch diese Nahrungsfaktoren müssen mit enger Spanne zwischen zuviel und zuwenig ständig zur Verfügung stehen.

Da es derzeit in der Literatur sehr wenig Informationen und Daten über die Einlagerung von Fluoriden in das Skelett von Foeten gibt, und diese bei der Diskussion um die Sicherheit der Fluoridsupplementierung wichtig sind, soll versucht werden erste Einblicke in mögliche Abhängigkeiten und Gesetzmäßigkeiten zu bekommen.
Fluorid wird ganz offensichtlich schon im Skelett Neugeborener regelmäßig gefunden (57). Wie sich die Skelettkonzentrationen in utero verändern, ist nicht genau bekannt. Dieser Frage geht deshalb die vorliegende Dissertation nach.

2. Material und Methode

Für die Fluoridbestimmung wurde die sechste Rippe von 28 totgeborenen Foeten zwischen der 18. und 40. Gestationswoche und 14 Säuglinge, die ein bis maximal achtzehn Tage nach der Geburt verstarben, verwendet.
Weiterhin kamen noch drei Proben zur Analyse, die aber nur bei dem Methodenvergleich zwischen Potentiometrie und Neutronenaktivierung berücksichtigt wurden, da diese Säuglinge entweder länger als achtzehn Tage gelebt haben - Nr. 19 und 20 -, oder der Sektionsbericht nicht auffindbar war. Die Fälle 19 und 20 werden aber bei einer folgenden Studie berücksichtigt.
Die Fluoridbestimmung wurde bei allen Proben mit Hilfe der Potentiometrie nach dem von Taves (50) entwickelten und dann von Singer und Armstrong (51) modifizierten Verfahren vorgenommen. Bei achtzehn Proben wurde zusätzlich noch eine Neutronenaktivierungsanalyse, wie sie von Müller (52) und Gawlik et al. (53) beschrieben wurde, durchgeführt.
Calcium und Magnesium wurden durch die Atomabsorptionsspektrographie bestimmt.

2.1 Material

2.1.1 Geräte

Diamantsäge
Trockenschrank
Soxhlet
Muffelofen
Elektronische Präzisionswaage (Sartorius 2002 MP 1)
Kernreaktor (BER II)
Digitales Ionenmeßgeräte (Modell Microprocessor 901 mit Modell 605 electrode switch)
Ionenspezifische Fluoridelektrode (94-09-00)
Referenzelektrode (Bezugselektrode 90-01-00)
Füllösung für Referenzelektrode (90-01-00)
Quarzschälchen mit Deckel
Polyprophylen-Bechergläser 50 ml
Polystyrol-Petrischalen mit Deckel 100 x 15 mm
Polystyren-Wiegebotte
Bohrmaschine, 1 mm Bohrer
Pipetten

Magnetrührer
Magnete, kunststoffbeschichtet
Parafilm
Gaze
Atomabsorptionsspektrographen Perkin Elmer 420

2.1.2 Lösungen

Reinstwasser
$HClO_4$ 70% p.a.
$HClO_4$ 2,5 n
Dimethylpolysiloxan 4% (1,2 ml Äthanol und 50 µl Dimethylsiloxan)
NaOH 0,5 n p.a.
Redestillierter Alkohol
TISAB (Total Ionic Strength Adjustment Buffer 9409)
Fluorid Standardlösung 100 ppm als F^- 94-09-07
Fluorid Standardlösung 10 ppm als F^-
Petroläther
HCl rauchend min. 37%
HCl min 30% suprapur
Lanthanoxid 99,98%

2.2 Methode

2.2.1 Messung mit der Ionen-spezifischen Elektrode

Für die Untersuchung wurde eine Festkörperelektrode benutzt. Sie enthält eine Einkristall-Lanthan-Fluoridmembran und eine innere Referenzableitung, die von einem Epoxymantel umgeben ist.
Kommt diese Membran, die einen Ionenleiter nur für Fluoridionen darstellt mit einer Fluoridlösung in Berührung, entwickelt sich an ihr ein Potential, welches gegen ein konstantes äußeres Referenzpotential gemessen wird. Auf Grund der Gültigkeit der Nernst'schen Gleichung kann aus der Größe des Potentials die Fluoridkonzentration direkt mit Hilfe des "Ionanalyzer 901" bestimmt werden.

Nernst-Gleichung:

E = Eo - S log A

E = Elektrodenpotential

Eo = Standardpotential (konstant)

S = Elektrodensteilheit

A = Probenkonzentration (wird am Gerät angezeigt).

Die Größe des Potentials wird durch die Konzentration an freien Fluoridionen bestimmt. Die Konzentration an gebundenen Fluorid kann auf diese Art nicht bestimmt werden:

Gesamtfluorid = freies Fluorid + gebundenes Fluorid.

Analyse der Proben

Vorbereitung der Proben

Die erhaltene Probe wurde zuerst von allem Weichgewebe befreit und dann der mittlere, 2 cm lange Teil mit Hilfe einer Diamantsäge in 1 mm starke Scheiben geschnitten. Diese wurden über eine halbe Stunde im Soxhletextraktor mit Petroläther entfettet und danach bei 60° C getrocknet. Soweit Knochenmark vorhanden war, wurde dieses mit Stickstoff ausgeblasen. Nach Einwaage der Probe ging ein Teil für die Neutronenaktivierungsanalyse ins Hahn-Meitner-Institut. Der andere Teil des Materials wurde für die potentiometrische Fluoridbestimmung nun gefriergetrocknet und dann bei 550° C in verschlossenen Quarzschälchen verascht. Nach Feststellung des Gewichts wurde ein Teil der Asche für die Calcium- und Magnesiumbestimmung mit Hilfe des Atomabsorptionsspektrographen verwandt, der Rest für die Fluoridbestimmung.

Potentiometrische Analyse

1. In Polystyrol-Petrischalen wird jeweils 0,01 g Asche auf 10 g mit redestilliertem Wasser aufgefüllt.
2. Zusetzen von 8 ml eiskalter 70%iger $HClO_4$.
3. Ein Wiegeboot mit 0,5 ml 0,5 n NaOH, deren Oberfläche mit einem Tropfen redestilliertem Alkohol entspannt wurde kommt in die Mitte der Petrischalen.
4. Die mit Silikon-Hahnfett beschichteten Deckel der Petrischalen werden nun aufgesetzt.

5. Durch ein vorgebohrtes Loch im Deckel pipettiert man 50 µl einer 4%igen Dimethylsiloxanlösung in die Lösung der Petrischalen. Dadurch wird der Diffusionsvorgang in Gang gebracht.
6. Das Loch wird danach sofort mit einem Plättchen und Silikon-Hahnfett verschlossen. So wird ein luftdichter Abschluß garantiert.
7. Die Petrischalen werden 6 - 24 Stunden bei Zimmertemperatur zur Diffusion stehengelassen.
8. Danach werden die Wiegeboote entnommen, von außen mit Gaze vereinigt und die Lösung in einen vorgewogenen 50 ml Polyprophylen-Becher gegeben. Das Wiegeboot wird einmal mit 1 ml redestilliertem Wasser und zweimal mit 1 ml TISAB nachgespült. Dieses wird ebenfalls in den Becher gegeben.
9. Diesem werden 0,1 ml 2,5 n $HClO_4$ zugegeben.
10. Nach auffüllen auf 4 g mit redestilliertem Wasser und feststellen des Gewichts wird der Becher mit Parafilm abgedeckt.

Herstellen der Standards

Die Standards müssen so gewählt sein, daß die Meßpunkte zwischen den beiden Standardmeßpunkten liegen.

1. Standard
0,1 ml 100 ppm Standardfluoridlösung
50 g TISAB
50 g redestilliertes Wasser

2. Standard
1 ml 100 ppm Standardfluoridlösung
50 g TISAB
50 g redestilliertes Wasser

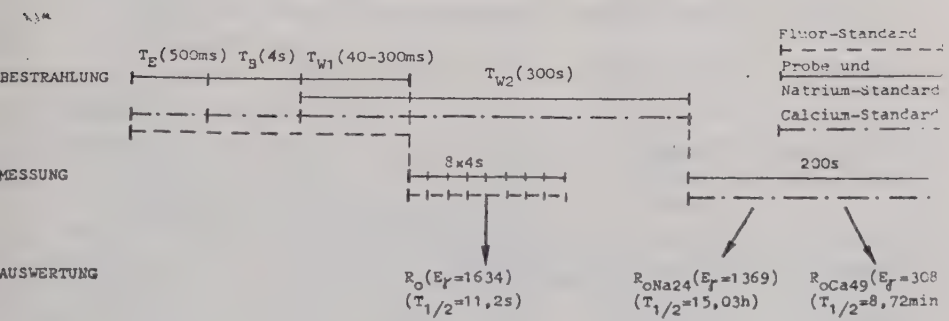
Unabhängig von diesen Standards liefen noch zwei interne Standards mit (a. Spinat, b. Kartoffelpüree).

Von jeder Probe wurde, soweit das Material ausreichte, ein Doppelansatz gemacht.

Mit Hilfe der Standardfluoridlösung wird das Meßgerät geeicht, indem die berechnete Konzentration in den "microanalyzer 901" eingegeben wird und dann die Elektrodensteilheit "S". Dies muß für jede Elektrode separat erfolgen, da das Potential der einzelnen Elektroden unterschiedlich ist.

2.2.2 Neutronenaktivierungsanalyse

Die vorbereitete Probe wird in einer Polyäthylenkapsel über ein schnelles pneumatisches Rohrpostsystem an den Reaktor gebracht und für 20 s mit Reaktorneutronen bestrahlt. Danach wird die Strahlenaktivität der entstandenen kurzlebigen Radionuklide gemessen, aus der die Konzentration der zu bestimmenden Elemente F^-, Na^+ und Ca^{2+} berechnet wird.



$$m_{Fluor} = m_{FluorStand} \frac{R_o(E_\gamma=1634) - R_{oNa}(E_\gamma=1634)}{R_{oFluorStand}(E_\gamma=1634)} \frac{F(FluorStand)}{F(Probe)} \quad (1)$$

$$R_{oNa}(E_\gamma=1634) = R_{oNa24}(E_\gamma=1369) \frac{R_{oNatriumStand}(E_\gamma=1634)}{R_{oNatriumStand}(E_\gamma=1369)} \quad (2)$$

$$m_{Calcium} = m_{CalciumStand} \frac{R_{oCa49}(E_\gamma=3084)}{R_{oCalciumStand}(E_\gamma=3084)} \frac{F(CalciumStand)}{F(Probe)} \quad (3)$$

Abb. 3: Zeitschema für die Bestrahlung und Messung von Proben und Standards bei der Knochenalyse (52).

In der Abb. 3 ist T_E die Einschußzeit, T_B die Bestrahlungszeit, T_{W1} bzw. T_2 die Wartezeit, nach der gemessen wird. R_0 ist jeweils die Zählrate des entsprechenden Photopeaks, der für das Bestrahlungsende $T_W = 0$ errechnet wurde.

Bei der Aktivitätsmessung sind auch die Aktivitäten zu berücksichtigen, die durch die Kapsel, das Transportsystem und durch die eingeschlossene Luft entstehen. Als Interferenzreaktion für den Photopeak des F-20 bei E_γ = 1633 keV kommt nur die Reaktion Na-23 (n,α) F-20 in Betracht.

Element	Reaktion	HWZ	Aktivität/ g Knochen* (µCi/g)	Art und Energie der Strahlung
Calcium	$^{48}Ca(n,\gamma)^{49}Ca$	8,8 min	52	β^- 1,95
				γ 3,09
Chlor	$^{37}Cl(n,\gamma)^{38m}Cl$	0,72 s	22,4	γ 0,671
	^{38}Cl	37,3 min	15,6	β^- 4,8; γ1,64
	$^{37}Cl(n,p)^{37}S$	5 min	$48,8 \cdot 10^{-3}$	β^- 1,09; γ3,09
Fluor	$^{19}F(n,\gamma)^{20}F$	11,2 s	86,7	β^- 5,42; γ1,63
	$^{19}F(n,p)^{19}O$	29 s	2,4	β^- 3,0 ; γ0,2
	$^{19}F(n,\alpha)^{16}N$	7,4 s	69	β^- 4,3 ; γ6,13
Kalium	$^{41}K(n,\gamma)^{42}K$	12,46 h	0,13	β^- 3,5 ; γ1,5
Magnesium	$^{26}Mg(n,\gamma)^{27}Mg$	9,5 min	0,79	β^- 1,75; γ0,84
	$^{25}Mg(n,p)^{25}Na$	60 s	0,48	β^- 4,0 ; γ0,98
Stickstoff	$^{15}N(n,\gamma)^{16}N$	7,4 s	32,5	β^- 4,3 ; γ6,13
Natrium	$^{23}Na(n,\gamma)^{24}Na$	15 h	14,3	β^- 1,39; γ1,37
	$^{23}Na(n,p)^{23}Ne$	38 s	30,4	β^- 4,4 ; γ0,44
	$^{23}Na(n,\alpha)^{20}F$	11,2 s	27,8	β^- 5,42; γ1,63
Sauerstoff	$^{18}O(n,\gamma)^{19}O$	29 s	0,4	β^- 3,0 ; γ0,2
	$^{16}O(n,p)^{16}N$	4,4 s	45,2	β^- 4,3 ; γ6,13
Phosphor	$^{31}P(n,\gamma)^{32}P$	14,2 d	32	β^- 1,71
	$^{31}P(n,p)^{31}Si$	2,62 h	27,7	β^- 1,48; γ1,26
	$^{31}P(n,\alpha)^{28}Al$	2,3 min	84,6	β^- 2,87; γ1,78

Tab. 2: Reaktionen der Knochenmatrix mit Reaktorneutronen (52).

Bei der Konzentrationsbestimmung wird deshalb 15% der Photopeakzählrate dieser Interferenzreaktion zugeschrieben und abgezogen.

2.2.3 Calcium- und Magnesiumbestimmung mit dem Atomabsorptionsspektrometer 420 von Perkin Elmer

Vorbereitung

- 0,01 g Knochenasche wird in ein Reagenzglas eingewogen und das Gewicht notiert.
- Die Asche wird mit 1 ml HCl suprapur gelöst.
- Herstellen von 0,1%iger La_2O_3 : 1 g La_2O_3 auf 1000 ml mit aqua dest. und 50 ml rauchender HCl auffüllen.

Magnesiumbestimmung

- Die gelöste Asche wird mit 0,1%iger La_2O_3 auf 50 ml aufgefüllt, um Ionisationsinterferenzen zu vermeiden.
- Standardbedingungen: Wellenlänge: 285,2 nm
  Lichtquelle: Hohlkathodenlampe
  Oxidans: Luft, Flamme oxidierend
  (scharf blau)
  Brenngas: C_2H_2
  Leerwert: La_2O_3
- Aufnehmen einer Eichkurve mit 0,25 mg Mg/l
  0,5 mg Mg/l
  0,75 mg Mg/l
  1,0 mg Mg/l
  1,5 mg Mg/l
  2,0 mg Mg/l

- Messung der Proben. Es werden die Extinktionen gemessen und anhand der Eichkurve die Konzentration errechnet. Diese werden auf mg/g Asche umgerechnet.

$$\frac{\text{mg/l} \cdot \text{Verdünnung}}{1000 \cdot \text{Ascheneinwaage}} = \text{mg/g Asche}$$

Calciumbestimmung

Von der oben genannten 1 : 50 Magnesiumverdünnung wird 1 ml genommen und auf 20 ml mit La_2O_3 (0,1%) aufgefüllt (Verdünnung 1 : 1000)

- Standardbedingungen: Wellenlänge 422,7 nm
  Lichtquelle: Hohlkathodenlampe
  Oxidans: Luft, Flamme brenngasreich, leicht gelb
  Brenngas: C_2H_2
  Leerwert: La_2O_3

Die Messung erfolgt wie bei der Magnesiumbestimmung.

2.2.4 Berechnungsgrundlage für den Gesamtkörperfluoridgehalt

Die Geburtsgewichte der untersuchten Foeten und Säuglinge werden mit den Durchschnittswerten, die Ziegler et al. (54) angegeben hat verglichen. Anhand dieser Durchschnittswerte werden mit Hilfe eines Rechenmodells über das Ca/F-Verhältnis der Gesamtfluoridgehalt der untersuchten Foeten errechnet. Dabei wird von der Annahme ausgegangen, daß zwischen Fluorid und Calcium eine etwa konstante Relation der Konzentration besteht.

$$\text{Gesamtkörperfluorid} = \frac{\text{gemessene F (mg/g)} \cdot \text{Durchschnittsgesamtcalciumgehalt (g/kg) (Ziegler)}}{\text{gemessene Ca (mg/g)}}$$

$$\text{Durchschnittsgesamtcalciumgehalt} = \text{fettfreies Gewicht der untersuchten Foeten} \cdot \text{Durchschnittscalciumkonzentration (Ziegler)}$$

$$\text{Fettfreies Gewicht} = \text{Geburtsgewicht} - \text{Durchschnittsfettgehalt (Ziegler)}$$

2.3 Diskussion der Methodik

Herstellung der Proben

Beim Schneidevorgang wurde die Diamantsäge mit redestilliertem Wasser gekühlt. In dem Kühlwasser konnte keine meßbare Fluoridkonzentration, sowohl vor, als auch nach dem Schneidevorgang festgestellt werden, so daß Verunreinigungen hier ausgeschlossen werden können. Um keinen Fehler nach der Trocknung bzw. Veraschung der Proben zu bekommen, wurde das Material entweder im Exsikkator aufbewahrt, oder sofort verarbeitet und direkt vorher das Gewicht festgestellt.

Potentiometrie

Die Messung mit der ionenselektiven Elektrode muß immer unter Standardbedingungen vorgenommen werden. Bei Temperaturschwankungen von 1^{o} C ergibt sich schon ein Fehler von 2%. Auch der pH der Lösung muß konstant und zwischen 5 und 7 liegen, um Komplexreaktionen zu vermeiden. Darum wurde TISAB dazugegeben, welches einen konstanten pH von 5 - 5,5 garantiert. TISAB verhindert ebenfalls die Komplexreaktion von Fluoridionen durch Bildung eigener Komplexe.
Durch die Ionenselektivität der Elektrode kommt es zu keinen direkten Interferenzen mit anderen Kationen oder Anionen.
Eine Blindwertkorrektur bei der Eichung der Geräte wird nicht vorgenommen, da dies bei der Einstellung der Standardkonzentrationen korrigiert wird.
Fehler die durch die Verunreinigungen der Elektrode oder Veränderungen des Elektrodenpotentials zustande kommen können, werden durch ständige Reinigung und Eichung der Elektroden vermieden.
Bei Berücksichtigung der möglichen Interferenzen kann eine Reproduzierbarkeit von ungefähr 2% erwartet werden.

Neutronenaktivierungsanalyse

Problematisch bei der Neutronenaktivierungsanalyse wirkt sich die Interferenzreaktion von Natrium aus. Bei der Berechnung wird von einem durchschnittlichen Analysenfehler von 15% augegangen, bei einem relativ konstanten Na/F-Verhältnis. Die Tabelle 3 zeigt die Anzahl 'n', die durchschnittliche Konzentration 'x' und die Standardabweichung 's' von Fluoridbestimmungen an parallelen, identischen Scheiben der Proben 19 und 20.

		Potentiometrie	Neutronenaktivierung
Nr. 19	n	7	7
	x	132,34	168,24
	s	11,56	25,73
Nr. 20	n	3	3
	x	79,76	112,93
	s	2,75	65,78

Tab. 3

Bei der Potentiometrie zeigt sich eine wesentlich bessere Übereinstimmung der Ergebnisse.

Atomabsorptionsspektrographie

Bei der Atomabsorptionsspektrographie bestehen Fehlermöglichkeiten durch Ionisations-, chemische- und physikalische Interferenzen. Diese Fehlerquellen sind aber leicht durch Zugabe eines leicht ionisierbaren Elementes, bzw. durch gleiche physikalische Eigenschaften von Eich- und Probenlösung, bzw. durch Zugabe von Substanzen, die die Bildung schwerer schmelz- oder verdampfbarer Verbindungen vermeiden, auszuschalten.

Berechnung des Gesamtkörperfluoridgehaltes

Da die angegebenen Werte mit korrelierenden Durchschnittswerten errechnet werden, kann hier kein genauer Wert angegeben werden. Es wird nur eine grobe Orientierung gegeben.

3. Ergebnisse

Die in den nachfolgenden Tabellen angeführten Ergebnisse sollen Aufschluß über den durchschnittlichen Fluoridgehalt im Knochen von Foeten geben. Es wurde die 6. Rippe für die Untersuchung genommen, da diese sehr früh mineralisiert wird und sie bei der Sektion gut zugänglich war.

Es soll ferner analysiert werden, ob es eine Beziehung zwischen der Fluoridkonzentration und dem Gestationsalter, dem Gewicht, der Calcium- und Magnesiumkonzentration und der Größte gibt.
Auch wird ein methodischer Vergleich zwischen der Potentiometrie und der Neutronenaktivierung gezogen.

In der Tabelle 4 werden alle Daten aufgelistet, die für die einzelnen Proben ermittelt wurden. In Einzelfällen fehlen Daten. Diese konnten aus technischen oder organisatorischen Gründen nicht erbracht werden. Eine sehr wichtige Frage ist, ob die Mütter während der Schwangerschaft zusätzlich Fluoride bekamen. Auch dies war nicht in jedem Fall zu eruieren. Trotzdem wird bei den Auswertungen der Ergebnisse so getan, als ob dies nirgendwo geschehen wäre. Dies kann insofern als ziemlich sicher angesehen werden, als es in Berlin bei den Frauenärzten grundsätzlich nicht üblich ist derartige Präparate zu verschreiben.

Im folgenden werden zu den einzelnen Berechnungen zuerst immer die Daten und unter der Liste die Berechnungen angegeben, wobei "n" die Anzahl der in der Berechnung berücksichtigten Fälle bedeutet, "r" ist der Korrelationskoeffizient, "$\bar{x}$" ist der Durchschnittswert der Abszisse, "$\bar{y}$" der der Ordinate, "s" ist die Standardabweichung der Ordinate, "s" die der Abszisse, "s^2" ist die Varianz, "p" ist die Signifikanz und die Gleichung ist die Zuordnungsvorschrift der Regressionsgeraden.

In der Tab. 5 werden die mit Hilfe der Neutronenaktivierung und der Potentiometrie erhaltenen Meßwerte für jeweils die gleiche Probe gegenübergestellt.

Proben-Nummer		Neutronenaktivierung (y)	Potentiometrie (x)
1		85,0	62,66
2		144,0	60,87
4		85,0	42,77
6		328,0	273,46
7		87,0	53,84
8		381,0	327,45
11		49,0	46,46
13			87,39
14		41,0	44,54
15			57,26
16		110,0	53,75
17		84,0	69,07
18		135,0	73,25
19	a)	148,4	128,06
	b)	168,1	134,57
	c)	216,6	139,03
	d)	174,8	122,22
	e)	178,5	127,64
	f)	151,6	154,13
	g)	139,7	120,75
20	a)	182,6	82,44
	b)	51,2	79,9
	c)	104,3	76,95
21		57,3	57,07

$n = 22$ $\quad p\ 0{,}001$

$r = 0{,}93$

$y = 1{,}09x + 25{,}34$

$\bar{y} = 141{,}04$ $\quad \bar{x} = 105{,}95$

$s = 84{,}98$ $\quad s_x = 72{,}48$

$s^2 = 6893{,}87$

Tab. 5: Vergleich zwischen Potentiometrie und Neutronenaktivierung.
Die Fluoridkonzentrationen sind in mg/kg Knochenasche angegeben.

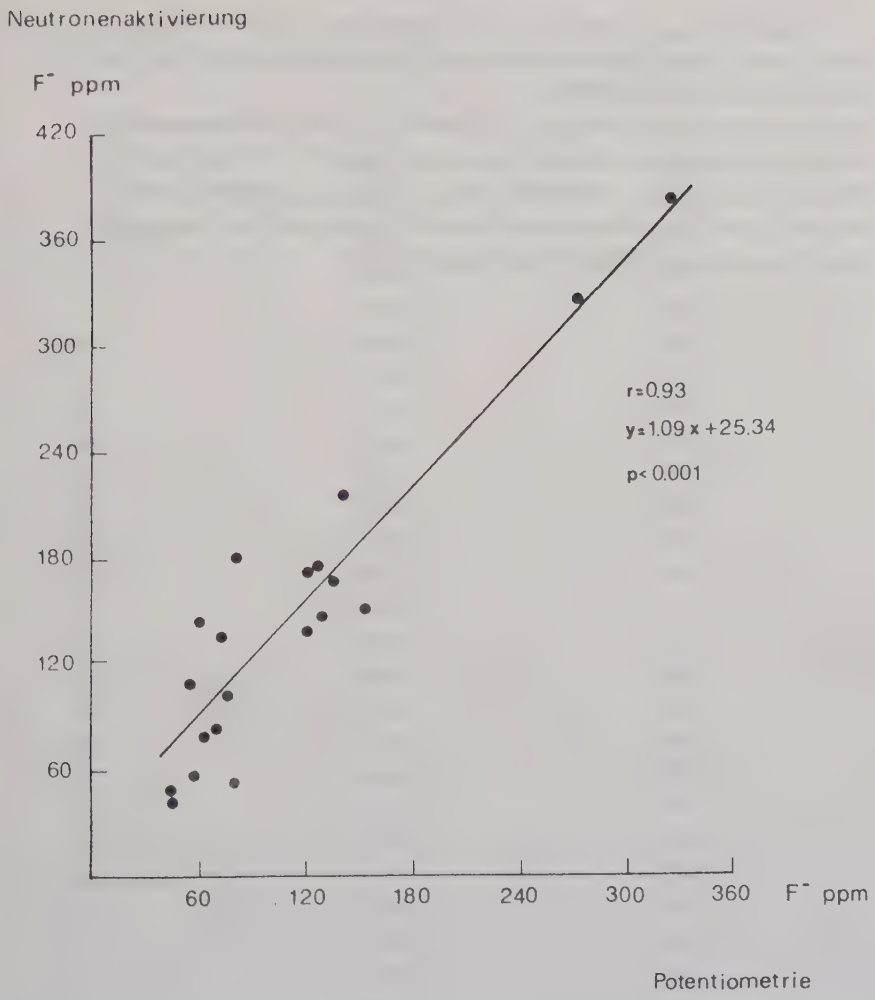


Abb. 4: Beziehung zwischen den durch Neutronenaktivierungsanalyse und durch Potentiometrie an gleichen Proben gewonnenen Meßdaten.

Um Gestationsalter und Wachstum der hier untersuchten Foeten beurteilen zu können, wurden deren Geburtsgewichte mit den Durchschnittsgewichten, die Ziegler et al. angegeben haben verglichen.

Ähnliche Durchschnittswerte wurden von Bergmann et al. (55) und Kloostermann (56) angegeben. Die Werte von Bergmann et al. liegen ungefähr 6-7% unter denen von Ziegler et al. und die von Kloostermann 5% über diesen. Zum Vergleich wurden die Daten von Ziegler et al. herangezogen, da er auch Angaben über den Calciumgehalt gemacht hat, der zur Modellberechnung benutzt wurde.

Proben-Nummer	Gewicht, g (erwartet nach Ziegler)	Gewicht g (vorliegende Studie)
1	2450	3410
4	2020	1860
5	1650	1550
7	2450	1500
10	690	614
13	690	639
14	2450	2240
16	3450	2960
17	3160	2490
21	690	1010
22	690	721
24	690	610
25	2020	1760
26	1318	1100
27	1830	1240
30	770	617
33	1010	775
34	2230	2550
35	1318	1450
37	1480	685
38	2940	2070
39	1650	940
44	690	695
45	770	700
47	1650	1250
49	1318	1440
50	1010	1160
51	2450	1980
52	2330	3700
53	1650	1640
55	3330	4410
56	1010	795

r =	0,88	p 0,001
y =	0,97 x - 64,68	
$\bar{y}$ =	1597,2	
$\bar{x}$ =	1714,2	
s =	983,28	s_x = 890,2
s^2 =	9366,24	

Tab. 6: Vergleich des nach dem 'reference male fetus' erwarteten Geburtsgewicht mit dem der untersuchten Foeten und Säuglinge

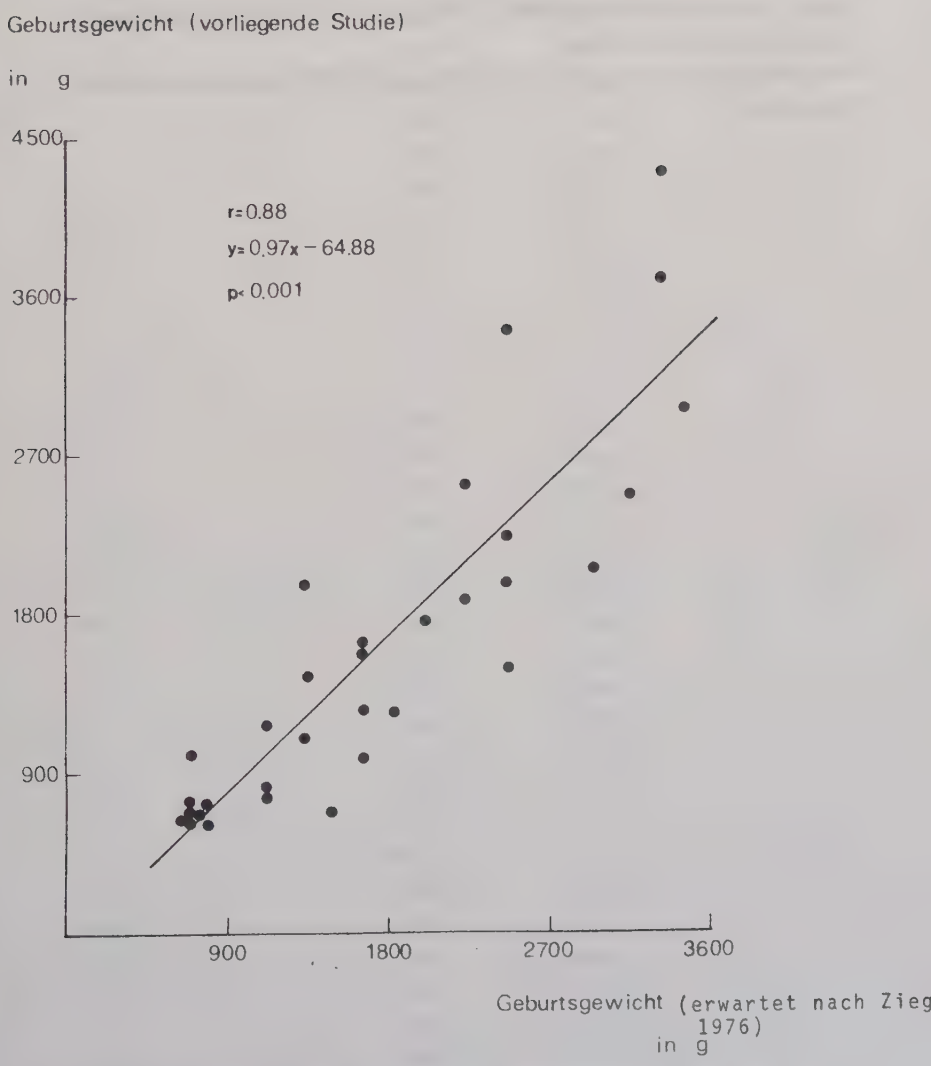


Abb. 5: Gegenüberstellung der gemessenen Geburtsgewichte und der zu erwartenden (Ziegler, 1976)

In den folgenden Tabellen und Graphiken wird die Abhängigkeit der Fluoridkonzentration gegen das Gewicht, das Gestationsalter, die Scheitel-Steißbeinlänge, die Calcium- und Magnesiumkonzentration getestet.

Wie aus den Korrelationskoeffizienten zu ersehen ist, konnten keine signifikanten Abhängigkeiten erkannt werden.

Die Fluoridkonzentration des Knochens scheint somit relativ unabhängig von diesen Größen zu sein.

Proben-Nummer	x Körpergewicht in g	y F^-, ppm
1	3410	62,66
4	1860	42,77
5	1550	120,0
7	1500	53,84
9	388	145,48
10	614	36,71
13	639	87,39
14	2240	44,54
16	2960	53,75
17	2490	64,07
21	1010	57,04
22	721	36,19
23	442	60,45
24	610	31,29
25	1760	78,62
26	1100	133,10
27	1240	94,94
29	334	31,16
30	617	48,82
31	72	85,66
32	312	19,81
33	775	32,54
34	2550	133,99
35	1450	74,23
36	415	51,89
37	685	126,23
38	2070	71,27
39	990	170,89
40	763	53,73
41	218	102,6
42	208	31,44
43	238	64,7
44	695	42,11
45	700	67,52

Proben-Nummer	x Körpergewicht in g	y F^-, ppm
47	1250	132,76
49	1940	39,0
50	1160	51,97
51	1980	53,55
52	3700	95,04
53	1640	58,92
55	4410	71,19
56	795	103,29

$r = 0{,}068$ p 0,1

$n = 42$

$y = 0{,}002x + 68{,}8$

$\bar{y} = 71{,}96$ $\bar{x} = 1297$

$s = 36{,}25$ $s_x = 1016$

$s^2 = 1282{,}9$

Tab. 7: Geburtsgewicht - Fluoridkonzentration (F^-, ppm)

Die durchschnittliche Fluoridkonzentration beträgt demnach ungefähr 72 ppm bei einer Standardabweichung von 36,25.

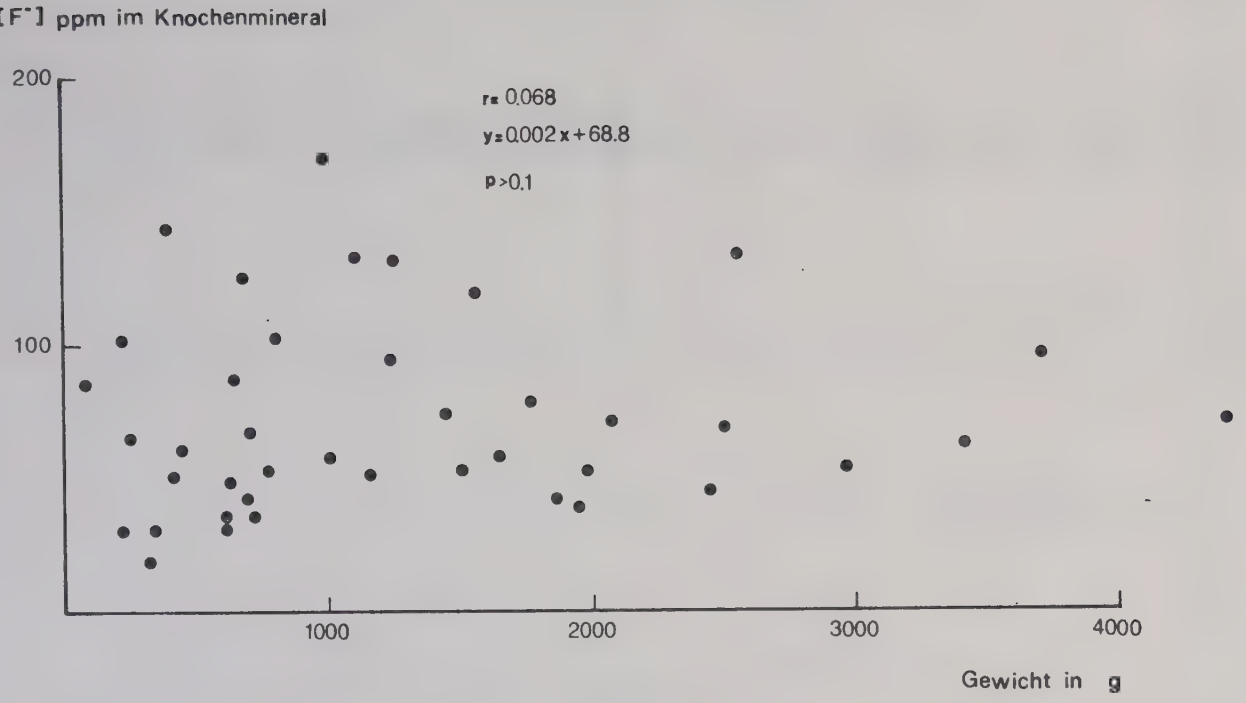


Abb. 6 : Beziehung zwischen Körpergewicht und Fluorid im Knochenmineral

Proben-Nummer	x Gestationsalter	y F^-, ppm
1	35	62,66
4	33	42,77
5	31	120,00
7	35	53,84
9	22	145,48
10	24	36,71
13	24	87,39
14	35	44,54
16	40	53,75
17	38	69,07
21	24	57,07
22	24	36,19
23	22	60,45
24	24	31,29
25	33	78,62
26	29	133,10
27	32	94,94
29	19	31,16
30	25	48,82
31	14	85,66
32	20	19,81
33	27	32,54
34	39	133,99
35	29	74,23
36	19	51,84
37	30	126,23
38	37	71,27
39	31	170,89
40	21	53,73
41	18	102,6
42	17	31,44
43	17	64,7
44	24	42,11
45	25	67,52

Proben-Nummer	x Gestationsalter	y F^-, ppm
47	31	132,76
49	29	39,0
50	27	51,97
51	35	53,55
52	39	95,04
53	31	58,92
55	39	71,19
56	27	103,29

$r = 0,22$ $\quad p > 0,1$

$n = 42$

$y = 1,15x + 39,9$

$s = 36,25$

$\bar{y} = 71,95$

$\bar{x} = 27,98$

$s^2 = 1282,5$

Tab.8: Gestationsalter - Fluoridkonzentration , (F^-, ppm)

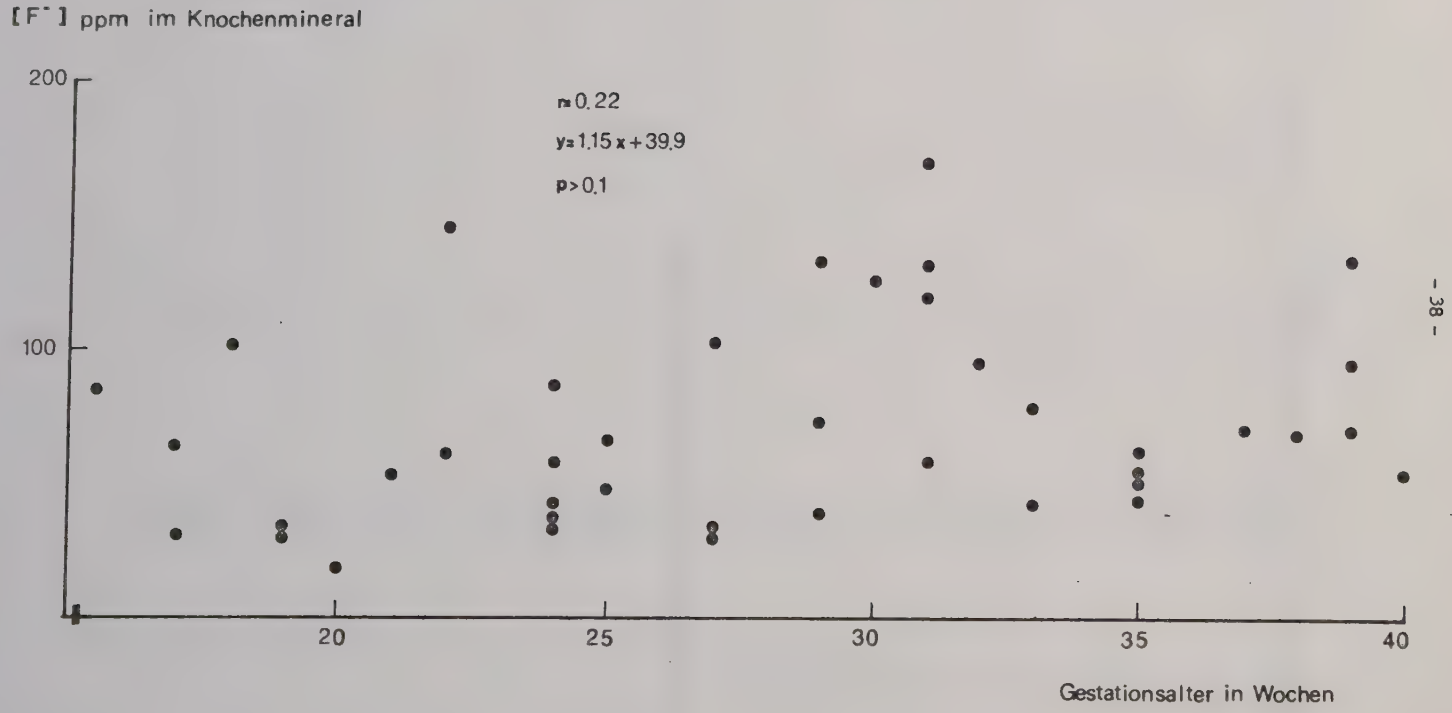

[F⁻] ppm im Knochenmineral
200
100
r=0.22
y=1.15 x+39.9
p>0.1
20
25
30
35
40
Gestationsalter in Wochen

Abb. 7

Proben-Nummer	x SSL cm	y F^- ppm
1	38	62,66
4	31	42,77
5	31	120,00
7	29	53,84
9	20	145,48
10	20,5	36,71
13	23	87,39
14	32	44,54
16	34	53,75
17	38	69,07
21	25	57,07
22	21	36,19
23	19	60,45
24	23	31,29
25	31	78,62
26	27	133,10
27	21	94,94
29	20	31,16
30	22	48,82
31	10	85,66
32	17,5	14,81
33	23	32,54
34	38	133,99
35	25	74,23
36	20	51,84
37	20	126,23
38	33	71,27
39	28,5	170,89
40	23	53,73
41	14,5	102,6
42	15	31,44
43	16,8	64,7
44	25	42,11
45	21	67,52

Proben-Nummer	x SSL cm	$\bar{y}$ F ppm
47	31	132,76
49	24	39,0
50	27	51,97
51	32	53,55
52	39	95,04
53	39	58,92
55	41	71,19
56	25	103,29

$r = 0,15$ $p\ 0,1$

$n = 42$

$y = 0,74x + 52$

$s = 71,95$ $s_x = 7,5$

$s^2 = 1282,98$

$\bar{x} = 26.04$

$\bar{y} = 71,95$

Tab. 9: Scheitel-Steißbein-Länge - Fluoridkonzentration

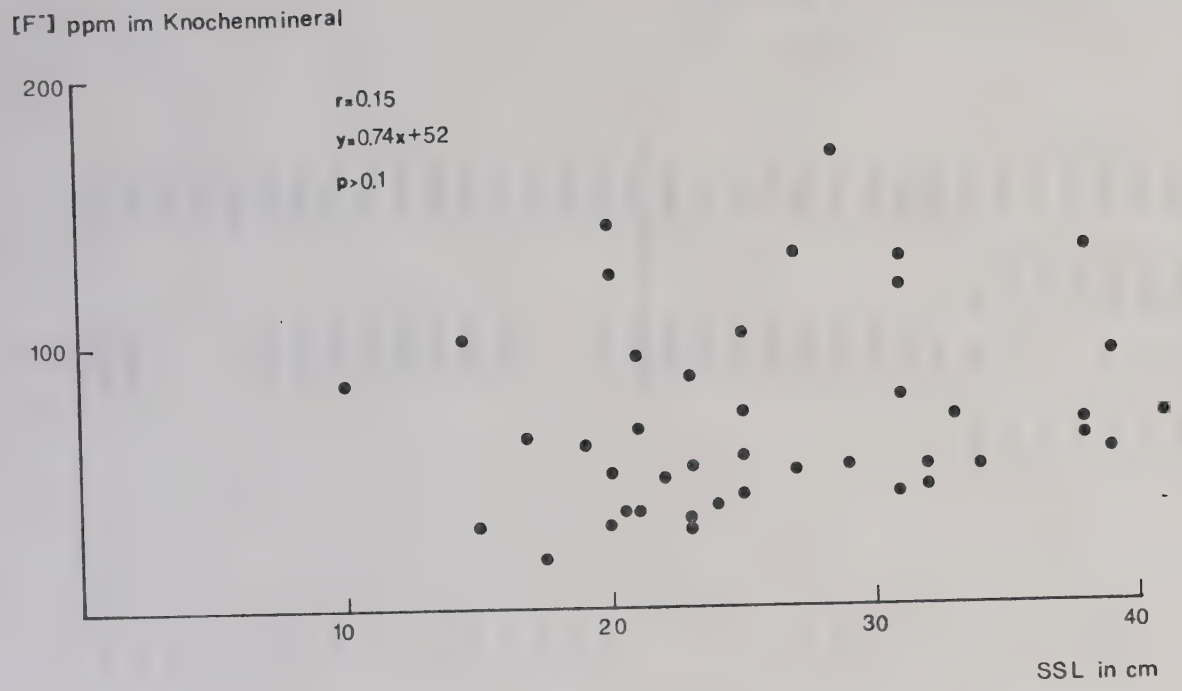


Abb. 8: Beziehung zwischen Scheitel-Steißbeinlänge in Fluoridkonzentration im Knochenmineral

Proben-Nummer	x Calcium, mg/g	y F^-, mg/kg
1	334	62,66
4	358	42,77
5		120,00
7	350	53,84
9		145,48
10		36,71
13	411	87,39
14	378	44,54
16	375	63,75
17	385	69,07
21	407,55	57,07
22	412,26	36,19
23	403,57	60,45
24	389,74	31,29
25	347,57	78,62
26	374,49	133,1
27	352,35	94,94
29	340,29	31,16
30	321,21	48,82
31		85,66
32		19,86
33	364,57	32,54
34	336,85	133,99
35	354,59	74,23
36	345,34	51,84
37	336,97	126,23
38	331,05	71,27
39	344,78	170,89
40	372,98	53,73
41		102,6
42		31,44
43		64,7
44	341,63	42,11
45	278,56	67,52

Proben-Nummer	x Calcium, mg/g	y F^-, mg/kg
47	373,68	132,76
49	361,42	39,0
50	348,22	51,97
51	351,98	53,55
52	377,27	95,04
53	377,57	58,92
55	366,8	71,14
56	372,55	103,29

$r = 0{,}087$ p 0,1

$n = 34$

$y = 0{,}18x + 12{,}7$

$\bar{y} = 78{,}96$

$\bar{x} = 362{,}37$

$s = 58{,}68$ $s_x = 28{,}1$

$s^2 = 3342{,}32$

Tab. 10: Calciumkonzentration – Fluoridkonzentration

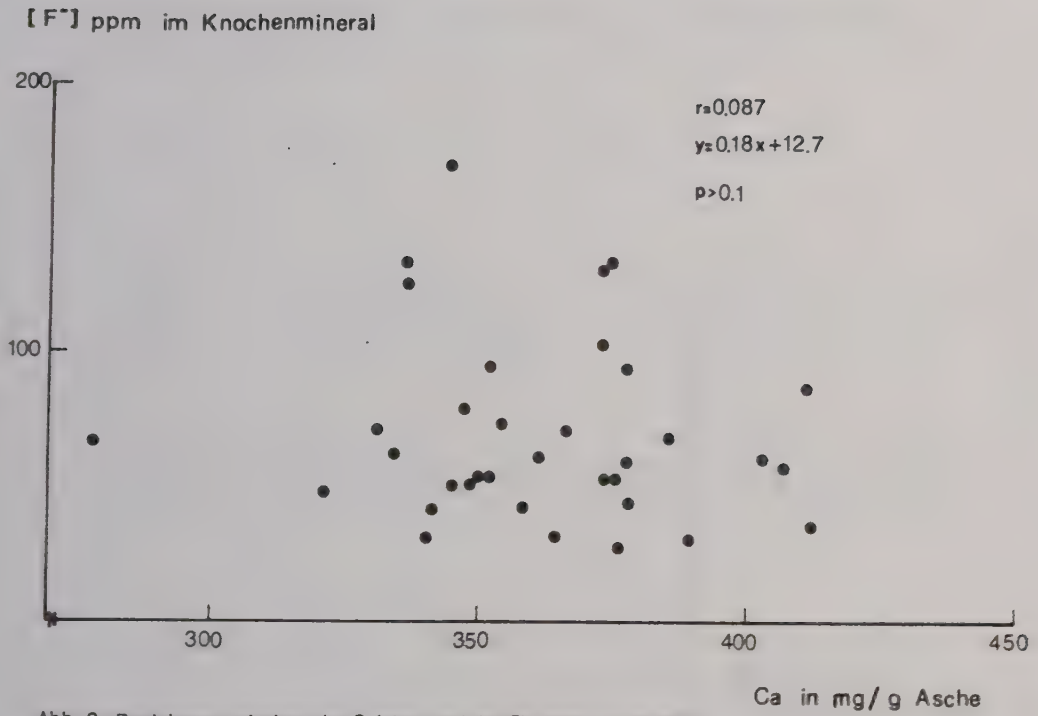


Abb. 9: Beziehung zwischen der Calcium und der Fluoridkonzentration in der Knochenasche

Proben-Nummer	x Magnesium mg/g	y F^-, mg/kg
1	5,0395	62,66
4		42,77
5		120,00
7	5,7337	53,84
9		145,48
10		36,71
13	6,7322	87,39
14	5,4992	44,54
16	4,6986	53,75
17	5,4813	69,07
21	5,6436	57,07
22	6,6446	36,19
23	6,4245	60,45
24	5,9113	31,24
24	4,9375	78,62
26	5,7804	133,1
27	5,26	94,94
24	7,38	31,16
30	7,02	48,82
31		85,66
32		19,81
33	6,64	32,54
34	6,65	133,99
35	6,66	74,23
36	7,11	51,84
37	4,94	126,23
38	5,55	71,27
39	4,29	170,89
40	6,72	53,73
41		102,6
42		31,44
43	64,7	
44	5,8	42,11
45	3,64	67,52

Proben-Nummer	x Magnesium mg/g	y F^-, mg/kg
47	6,36	132,76
49	7,81	39,0
50	7,06	51,97
51	6,37	53,55
52	6,15	95,04
53	6,07	58,92
55	5,12	71,19
56	7,09	103,29

$r = -0,37$ p 0,1

$n = 34$

$y = 13,6x + 152,5$

$\bar{y} = 69,24$

$\bar{x} = 6,1$

$s = 37,03$ $s_x = 1,02$

$s^2 = 1330,86$

Tab. 11: Magnesiumkonzentration – Fluoridkonzentration

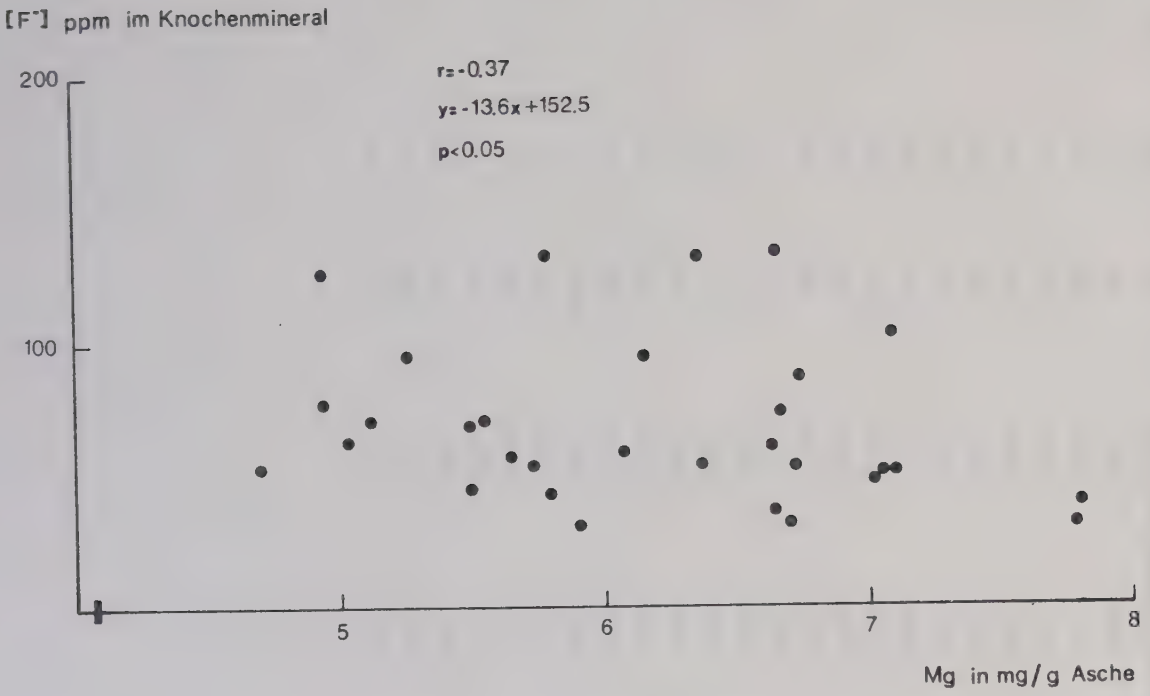


Abb. 10: Beziehung zwischen der Magnesium (mg/g) und der Fluoridkonzentration (mg/kg) im Knochenmineral

Die Tabelle 12 gibt Werte über den Gesamtkörperfluoridgehalt an, die über die oben erwähnte Modellberechnung zustande gekommen sind. Für diese Berechnungen gelten zwei Voraussetzungen, nämlich daß zum einen das F/Ca-Verhältnis im gesamten Skelett das gleiche ist und daß der Anteil von Fluorid außerhalb des Skeletts vernachlässigt werden darf.

Proben-Nummer	Gestations-woche	Gewicht (fettfrei)	Gesamtkörper-calcium in g	Gesamtkörper-fluorid in mg
1	35	3134	21,9	4,12
4	33	1743	11,15	1,33
7	35	1379	9,64	1,46
13	24	638	3,962	0,842
14	35	2059	14,392	1,696
16	40	2649	22,146	3,174
17	38	2243	17,832	3,199
21	24	1009	6,266	9,877
22	24	716	4,403	0,386
23	22	441,5	2,711	0,406
24	24	604	3,782	0,304
25	33	1639	10,752	2,432
26	29	1055	6,467	2,299
27	32	1162	7,437	2,003
29	19	333,5	2,048	0,188
30	25	616	3,788	0,576
33	27	756	4,604	0,411
34	39	2282	19,978	7,589
35	29	1390	8,521	1,784
36	19	414,5	2,545	0,382
37	30	651	4,03	1,51
38	37	1877	14,228	3,063
39	31	935	5,872	2,91
40	21	762	4,679	0,674
44	24	694	4,31	0,531
45	35	695	4,274	1,036

Proben-Nummer	Gestations-woche	Gewicht (fettfrei)	Gesamtkörper-calcium in g	Gesamtkörper-fluorid in mg
47	31	1180	2,41	2,633
49	29	1860	11,402	1,23
50	27	1132	6,894	1,029
51	35	1820	12,722	1,935
52	39	3312	27,688	6,975
53	31	1548	0,721	1,517
55	39	3947	32,997	6,404
56	27	776	4,726	1,31

$r = 0,79$

$n = 34$

$y = 0,24x - 5,2$

$\bar{y} = 2$

$\bar{x} = 29,76$

$s = 1,86$ $\quad s_x = 6,09$

$s^2 = 3,37$

Tab. 12: Veranschlagung des Gesamtkörpergehaltes an Calcium und Fluorid nach dem "male reference fetus" (Ziegler et al., 1976)

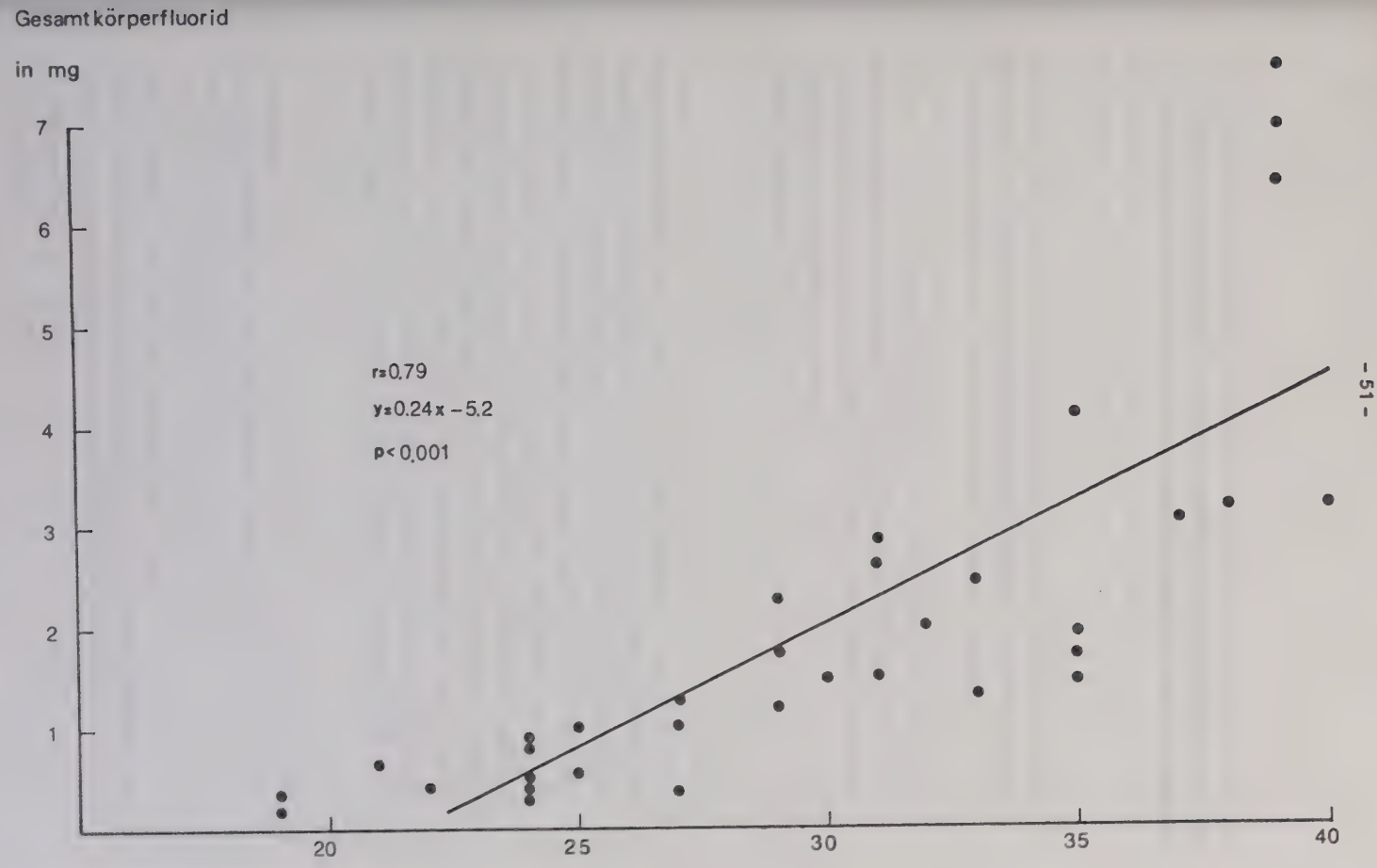


Abb. 11: Darstellung des Gesamtkörperfluoridgehaltes gegen das Gestationsalter

Mit Hilfe der gefundenen Zuordnungsvorschrift für die Regressionsgerade läßt sich eine Angabe über den durchschnittlichen wöchentlichen Fluoridein bau eines Foeten machen. Dieser beträgt 0,24 mg pro Woche.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es die Fluorideinlagerung (Accretion) in das Skelett von Foeten aus Querschnittsdaten zu veranschlagen und zwei Bestimmungsmethoden zu vergleichen.

Die Studien von Gedalia et al. (57), sowie Hellström (58) und Jackson und Weidmann (59) haben zwar Daten von Fluoridkonzentrationen im Skelett neugeborener Kinder vorgelegt, sind aber nicht der Frage der intrauterinen Accretion nachgegangen.

Für den Vergleich zwischen den Analysewerten der Neutronenaktivierung mit kurzlebigen Radionukleiden und der Potentiometrie standen 22 identische Proben zur Verfügung, d.h. nach der Neutronenaktivierungsanalyse wurde Fluorid in den gleichen Proben durch Potentiometrie gemessen.
Bei den Meßmethoden, besonders bei der Neutronenaktivierung handelt es sich um relativ neue Verfahren.

Die gefundenen Werte korrelieren dabei recht gut (r=0,93), wobei die Werte bei der Neutronenaktivierung durchschnittlich um 25% über denen der Potentiometrie lagen. Grundsätzlich gilt die Neutronenaktivierung als Methode für absolute Konzentrationsbestimmungen. Andererseits gibt es auch dabei eine Reihe von Störfaktoren, wie Peaküberlagerung, Strahlung der Luft und des Transportsystems, Totzeitberechnung. Beim Vergleich von unmittelbar nebeneinander liegenden Abschnitten des gleichen Knochens zeigten sich erhebliche Wertstreuungen bei der Neutronenaktivierungsanalyse, die bei der Potentiometrie nicht feststellbar waren (Tab. 3). Demnach scheint die Potentiometrie mindestens besser reproduzierbare und damit genauere Ergebnisse zu liefern als die Neutronenaktivierung. Welche Ergebnisse richtiger sind, läßt sich derzeit nicht entscheiden. International zertifiziertes Standardmaterial gibt es nicht.

Ein weiteres Problem bei der Neutronenaktivierung ist gegeben durch die relativ inhomogene Verteilung von Fluor und die damit verbundenen sehr unterschiedlichen Meßwerte, je nachdem, an welcher Stelle gerade gemessen wird (53).

Wie aus Tabelle 6 zu ersehen ist, korrelieren die Gewichte der hier untersuchten Kinder gut mit denen von Ziegler angegebenen. Im Durchschnitt liegen sie etwa 6,83% darunter. Dies soll uns eine gewisse Sicherheit geben, daß die hier gefundenen Fluoridkonzentrationen mit denen von normal entwickelten Säuglingen verglichen werden können.

Möglicherweise kann der Tod der Foeten und Säuglinge und die vorangegangene Krankheit einen Einfluß auf den Fluoridgehalt des Skeletts haben. Die Gruppierung der Ergebnisse nach Todesursachen läßt aber keinen systematischen Einfluß erkennen (Tab. 13).

Todesursache	Placenta-insuffizienz	Amnion-infektion	Respiratorische Insuffizienz	Sonstige
Anzahl	12	8	4	18
durchschnittl. $[F^-]$ ppm	76	61,5	89,9	70
Standard-abweichung	32	17,9	50,7	42

Tab. 13

Da der Fluoridaustausch im Skelett im übrigen eher ein langsamer Prozeß ist, ist davon auszugehen, daß der hier meist plötzlich eingetretene Tod nach akuter Krankheit die Fluoridkonzentration nur unwesentlich beeinflußt haben dürfte.

Bei der Betrachtung der Beziehung zwischen dem Alter und der Fluoridkonzentration (Tab. 8) zeigt sich im Gegensatz zu den Studien von Gedalia et al. und Brzezinski et al. (60) kein signifikanter Zusammenhang. Auch Hellström konnte einen solchen Zusammenhang nicht feststellen.
Gedalia und auch Brzezinski haben bei ihren Untersuchungen das Alter der Foeten nur in Monaten angegeben und berücksichtigt, was die Genauigkeit verschlechtert (nicht differenzierende Mißklassifikation), da somit Foeten, die eine Altersdifferenz bis zu 4 Wochen aufweisen in einer Gruppe zur Auswertung kommen.
Hellström gruppiert die untersuchten Foeten ebenfalls nach Schwangerschaftsmonaten und nicht nach Gestationswochen. Insgesamt muß aber betont werden, daß das Fehlen eines signifikanten Zusammenhanges die Existenz eines solchen noch nicht ausschließt.

Die durchschnittliche Fluoridkonzentration beträgt bei den hier untersuchten Foeten 72 ppm bei einer Standardabweichung von 36,2. Die Mütter lebten alle in einer Gegend mit einem durchschnittlichen Trinkwasserfluoridgehalt von 0,18 ppm.

Dies bedeutet, daß der prozentuale Anteil des Fluorids am Mineralgehalt während der interuterinen Entwicklung in etwa konstant bleibt. Für eine bessere Verallgemeinerungsfähigkeit sind aber mehr Fälle nötig, und der Einfluß von Krankheiten ist noch zu identifizeren. Vergleicht man den vorliegenden Durchschnittswert von 72 ppm mit denen der oben angegebenen Studien, so findet man eine Bestätigung dafür, daß mit zunehmendem Fluoridgehalt des Trinkwassers auch die des Knochens zunimmt. Jackson and Weidmann untersuchten 10 Foeten und Säuglinge, die nicht älter als 4 Monate waren. Sie hatten bei einem Trinkwasserfluoridgehalt von 1,9 ppm einen durchschnittlichen Gehalt im Knochen von 429 ppm.

Gedalia et al. kamen auf einen Durchschnittswert von 50 ppm, bei einem Trinkwassergehalt von 0,5 ppm und Heilström auf einen von 134 ppm bei einem Trinkwassergehalt von weniger als 0,8 ppm und auf einen von 223 ppm bei einem Trinkwassergehalt von mehr als 0,8 ppm.
Dieser Vergleich zwischen den einzelnen Untersuchungen kann nur der groben Orientierung dienen, da unterschiedliche Analysemethoden angewandt wurden (Jackson und Weidmann und Gedalia: Dampfdestillation; Heilström und vorliegende Untersuchung: ionenselektive Elektrode), die Foeten und Säuglinge unterschiedlich alt waren, Gedalia die Mandibel und nicht die Rippe untersucht hat und insofern, durch die unterschiedliche Fluoridverteilung ein direkter Vergleich problematisch ist (Abb. 12).

Trotzdem läßt sich daraus die Tendenz ablesen, daß mit höheren Fluoridaufnahmen der Mutter auch die Konzentration beim Kind erhöht wird. Bei der Frage nach dem Ausmaß und den Grenzen stellt sich das Problem der Plazentagängigkeit. Hierzu besteht in der Literatur noch keine einheitliche Meinung.
Die Plazenta ist auf keinen Fall eine totale Barriere, aber ob sie eine Barriere bei hohen Konzentrationen ist und ob es einen spezifischen Transportmechanismus gibt, ist bis heute nicht geklärt.
Amrstrong und Singer (61) fanden keinen Konzentrationsunterschied zwischen fetalem und mütterlichem arteriellem oder venösem Blut.
Shen und Taves (62) gaben dagegen an, daß bei ihren Untersuchungen Nabelblut 75% der Fluoridkonzentration hatte, wie mütterliches Blut.
Gedalias Untersuchungen (63) ergaben unterschiedliche Konzentrationen in Abhägigkeit von der Trinkwasserkonzentration. Bei niedriger Konzentration fand er gleiche Werte bei Mutter und Foet und bei einer Trinkwasserkonzentration von 1 ppm höhere bei der Mutter.

	Jackson/ Weidmann	Gedalia	Hellström	vorliegende Studie
Material	Rippe	Mandibula	Rippe	Rippe
$[F^-]$ ppm Trinkwasser	1,9	0,5	≤0,8 ≥0,8	0,18
$[F^-]$ ppm Skelett	429	50	134 223	72

Abb. 12: Gegenüberstellung von Ergebnissen verschiedener Studien über die Fluoridkonzentration im Skelett neugeborener Kinder

Ericson untersuchte die Verteilung nach intravenöser Injektion von radioaktiv markiertem F^{18} sowohl bei Mäusen (64), als auch bei Kaninchen und Menschen (65). Er kommt zu dem Schluß, daß nur sehr wenig, nämlich nur 1/10 - 1/4 im fetalen Kreislauf erscheint und der mütterliche Körper als Auffangbecken dient und somit den Foeten vor einer Überdosierung schützt.
In Gebieten mit einer natürlich hohen Fluoridkonzentration im Trinkwasser von 3 mg/l und darüber ist - ohne gesundheitliche Nachteile für die Bevölkerung - auch die Plasmakonzentration dieses Mineralstoffes höher (0,015 µg/ml), als in Gebieten mit einem natürlichem Trinkwasserfluorid von 0,2 mg/l und darunter (Plasmafluorid 0,01 µg/ml, Wiedemann et al., (65a)). Bei Tieren mit schwerer Skelettfluorose fanden Suttie et al. (65b) keine meßbar erhöhten Fluoridkonzentrationen in den Weichgeweben oder in der Milch. Dies wird auch durch Ergebnisse von Oelschläger et al. (65c) bestätigt. Die Fluoridkonzentration in Weichgeweben wird beim höheren Organismus ganz offensichtlich auf einem niedrigen Niveau in ganz engen Grenzen konstant gehalten, während sie in den mineralisierenden Geweben mit der Zufuhr varriiert. Die Plazenta selber nimmt in den letzten Wochen der Schwangerschaft vermehrt Fluoride auf und zwar ebenfalls in den verkalkenden Gebieten. Ob es dadurch gegen Ende der Schwangerschaft zu Veränderungen im Transport von Fluoridionen kommt kann derzeit nicht gesagt werden. Aus den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich aber kein Anhalt, daß gegen Ende der Gravidität die Fluoridkonzentration relativ zur Skelettmineralisation zurückgeht.

Das Gewicht des Foeten ist nach den vorliegenden Daten keine Korrelationsgröße zur Fluoridkonzentration im Skelettmineral. Hellström fand hier ebenfalls keine signifikante Korrelation.
Nach tierexperimentellen Ergebnissen von Forsyth et al. (67) kam es nach extremen Variationen von Fluorid-, Calcium- und Phosphorzufuhr zu Veränderungen der Knochen-Struktur und Zusammensetzung, sowie zu Interaktionen zwischem dem Fluorid-, Calcium- und Phosphoreinbau. Spencer et al. (67a) beobachteten jedoch beim Menschen keine meßbaren Effekte der Calcium- und Phosphorzufuhr auf die Fluoridretention beim Menschen. Für Interaktionen reichen die beim Menschen vorkommenden Variationen in der Zufuhr dieser Mineralstoffe anscheinend nicht aus. Für den Foeten wäre es aber interessant, dieser Frage noch nachzugehen. Daß zwischen der Fluorid- und Calciumkonzentration im Skelett in den vorliegenden Ergebnissen keine Beziehung zu errechnen war, spricht aber bereits gegen solche Interaktionen. Dies stimmt mit den Messungen von Hellström (58) überein.

Auch für die Veränderungen des Calcium- und Magnesiumgehaltes im Skelett durch unterschiedlich hohe Fluoridzufuhr, die Zipkin (68) und Ophaug und Singer (69) in Tierexperimenten fanden, konnten hier keinerlei Anhaltspunkte gefunden werden.
Möglicherweise ist die Fluorideinlagerung während der Mineralisation anderen Gesetzen unterworfen, als während der Reifung. Betrachtet man sich die Fluorideinlagerung im Schmelz, so sieht man auch dort ein unterschiedliches Verhalten während der Mineralisation und der Reifung des Schmelzes (70). Hauptsächlich in der Reifungsphase wird Fluorid in den Zahnschmelz eingelagert.
Bei der relativ niedrigen Fluoridkonzentration, die in den hier analysierten Skelettproben von Foeten und Neugeborenen gefunden wurde (72 $\pm$ 36 ppm bei einem Trinkwassergehalt von 0,18 ppm), ergibt sich die Frage, besonders, wenn man die höheren Konzentrationen von Hellström, Jackson and Weidmann und Gedalia, bei höherem Trinkwassergehalt betrachtet, ob man pränatal Fluorid supplementieren sollte.

Hierzu sind bisher unterschiedliche Empfehlungen gegeben worden. Newesely (40) befürwortet pränatale Fluoridsuppplemente im Hinblick auf den positiven Einfluß auf die Mineralisationsqualität. Glenn et al. (66) befürworten sie, da sie eine Erhöhung der Fluoridkonzentration in den Zähnen von 350 - 400% bei pränataler Supplementierung und 500% bei zusätzlicher Trinkwasserfluoridierung fanden. Da dies eine klinische Studie ist und die Kinder mittlerweise 4 - 10 Jahre alt waren, ist der Einfluß der pränatalen Gabe mit Vorsicht zu beurteilen. In der Untersuchung von Deutsch und Gedalia (70) wird dem auch indirekt widersprochen, da sie, wie erwähnt erst eine Erhöhung der Fluoridkonzentration mit der Kristallreifung feststellten und diese findet bei den bleibenden Zähnen erst nach der Geburt und auch bei den Milchzähnen vorwiegend nach der Geburt statt.

Die folgende Tabelle zeigt die Mineralisationszeiten der einzelnen Zähne.

Zahn	Erste Zeichen von Mineralisation	Krone fertig gebildet	Zahndurchbruch	Wurzel fertig gebildet
Milchgebiß				
Mittlere Schneidezähne	5. Embryonalmonat	4. Monat	6.–8. Monat	$1^1/_2$–2 Jahr
Seitliche Schneidezähne	5. Embryonalmonat	5. Monat	8.–10. Monat	$1^1/_2$–2. Jahr
Eckzahn	6. Embryonalmonat	9. Monat	16.–20. Monat	$2^1/_2$–3. Jahr
Erster Molar	5. Embryonalmonat	9. Monat	12.–16. Monat	2.–$2^1/_2$ Jahr
Zweiter Molar	6. Embryonalmonat	10.–$12^1/_2$ M.	20.–30. Monat	3. Jahr
Bleibende Zähne		*Oberkiefer*		
Mittlere Schneidezähne	3.–4. Monat	4.–5. Jahr	7.–8. Jahr	10. Jahr
Seitliche Schneidezähne	bis 1. Jahr	4.–5. Jahr	8.–9. Jahr	11. Jahr
Eckzahn	4.–5. Monat	6.–7. Jahr	11.–12. Jahr	13.–15. Jahr
Erster Prämolar	$1^1/_2$–$1^3/_4$ Jahr	5.–6. Jahr	10.–11. Jahr	13.–15. Jahr
Zweiter Prämolar	2–$2^1/_4$ Jahr	6.–7. Jahr	10.–12. Jahr	12.–14. Jahr
Erster Molar	Geburt	$2^1/_2$–3. Jahr	6.–7. Jahr	9.–10. Jahr
Zweiter Molar	$2^1/_2$–3. Jahr	7.–8. Jahr	12.–14. Jahr	14.–16. Jahr
Dritter Molar	7.–9. Jahr	12.–16. Jahr	17.–30. Jahr	18.–25. Jahr
		Unterkiefer		
Mittlere Schneidezähne	3.–4. Monat	4.–5. Jahr	6.–7. Jahr	9. Jahr
Seitliche Schneidezähne	3.–4. Monat	4.–5. Jahr	7.–8. Jahr	10. Jahr
Eckzähne	4.–5. Monat	6.–7. Jahr	10.–11. Jahr	12.–14. Jahr
Erster Prämolar	$1^3/_4$–2. Jahr	5.–6. Jahr	10.–12. Jahr	12.–13. Jahr
Zweiter Pramolar	$2^1/_4$–$2^1/_2$ Jahr	6.–7. Jahr	11.–12. Jahr	13.–14. Jahr
Erster Molar	Geburt	$2^1/_2$–3. Jahr	6.–7. Jahr	9.–10. Jahr
Zweiter Molar	$2^1/_2$–3. Jahr	7.–8. Jahr	12.–13. Jahr	14.–15. Jahr
Dritter Molar	8.–10. Jahr	12.–16. Jahr	17.–30. Jahr	18.–25. Jahr

Tab. 14 (71)

Aus diesem Grund ist eine pränatale Gabe von Fluoriden zum Schutz der Zähne nicht als dringend geboten zu erachten. Um eine solche Empfehlung aussprechen zu können, muß über die Aufnahme von Fluoriden durch den Foeten noch genaueres Datenmaterial vorliegen. Dieser Meinung sind auch Thylstrup (72), Driscoll (72), Gedalia und Deutsch (70).

Betrachtet man die durchschnittliche wöchentliche Einbaurate von etwa 0,24 mg, und die durchschnittliche Fluoridaufnahme eines Erwachsenen, die bei 0,5 mg/d liegt, so kann man sagen, daß ungefähr 1/14 des zugeführten oder etwa 1/7 des absorbierten Fluorides dem Foeten zukommt.
Dies entspricht auch dem Verhältnis, welches Ericson nach intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem F^{18} im fetalen Blut fand (65).

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Einblick in die Einlagerung von Fluorid in das Skelett von Foeten zu gewinnen und die Zusammenhänge mit dem intrauterinen Wachstum und der Skelettmineralisation zu studieren. Hierfür wurden querschnittsartig gewonnene Meßwerte von Foeten verschiedenen Gestationsalters zu einem longitudinalem Bild zusammengefügt.

Es wurde die Fluoridkonzentration in der 6. Rippe von 28 Totgeburten zwischen der 18. und 40. Gestationswoche und 14 Säuglingen, die 1 bis maximal 18 Tage gelebt hatten, mit Hilfe der Potentiometrie und der Neutronenaktivierung bestimmt. Der Fluoridgehalt wurde in Beziehung zum Geburtsalter, -gewicht, zum Calcium- und Magnesiumgehalt und zur Scheitel-Steißbein-Länge gesetzt. Dabei konnten keine signifikanten Beziehungen ermittelt werden.

Die durchschnittliche Fluoridkonzentration betrug 72 ppm (s = 36,2), bei einer Trinkwasserkonzentration von 0,18 ppm.

Das Gesamtkörperfluorid nahm nach den vorliegenden Meßergebnissen parallel aber in den Einzelwerten unabhängig vom Skelett-Calcium und -Magnesium mit dem Gestationsalter zu.

Mit Hilfe des gefundenen durchschnittlichen F/Ca-Verhältnisses und der Verwendung des "male reference fetus" läßt sich eine pränatale Einbaurate von 0,24 mg pro Woche veranschlagen. Das bedeutet, daß ungefähr 1/7 des von der Mutter absorbierten Fluorides vom Foeten eingelagert wird.

Da die Foeten trotz der relativ niedrigen Fluoridwerte im Skelett, verglichen mit publizierten Standards, normal gewachsen und Zusammenhänge zwischen Gewicht und Länge auf der einen, sowie der Fluoridkonzentration im Skelett auf der anderen Seite nicht zu erkennen waren, geben die vorliegenden Resultate keine Begründung für pränatale Fluoridsupplemente ab. Da die Mineralisation der Zähne pränatal anscheinend ebenfalls kaum durch Fluoride beeinflußt wird, erscheinen auch von daher keine zusätzlichen Fluoridgaben vor der Geburt erforderlich.

6. Literatur

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION
Enviromental health criteria, fluorine and fluorides.
WHO, Geneva 1982

2. HODGE, H.C.; SMITH, F.A.
Fluorine chemistry.
Hrsg. von J.M. Simons Bd. 4 Adademic Press, (1962)

3. BRITISH DENTAL ASSOCIATION
Fluoridation of water supplies.
The British Dental Association (1976)

4. JENKINS, G.N.
Fluoride.
World Review of Nutrition and Dietrics, Vol. 7, 138-203 (1967)

5. KÖNIG, K.G.
Karies und Kariesprophylaxe.
Wilhelm Goldmann Verlag, 133 - 172 (1971)

6. BERGMANN, K.E.
Fragen und Antworten zur Fluoridsupplementierung.
Nicht veröffentlicht

7. CREMER; H.-D.; BÜTTNER, W.
Argumente und Gegenargumente zur Fluoridierung des Trinkwassers.
Das öffentl. Gesundheitsw. 33, (1971)

7a NAUJOKS, R.
"Keine Argumente dagegen"
Rheinischer Merkur, 33, 15. August 1975

8. DEUTSCHER VERBRAUCHER SCHUTZBUND
Flugblatt

9. ARBEITSGEMEINSCHAFT FREIER STILLGRUPPEN
Rundbrief 49 (1984)

10. HUNSTADBRATEN, K.
Kariesprophylaxe durch Fluoride um die Jahrhundertwende.
Zahnärztliche Mitteilung 22, 2537-2539 (1982)

11. NEWESELY, H.
Natürliches Fluor.
Dtsch. zahnärztl. Z. 32, 477-481, (1977)

12. HODGE, H.C.; SMITH, F.A.
Fluorides.
Metallic contaminants and human health
hrsg. v. H.K. Lee, Adademic Press (1972)

13. KÜNZEL, W.
Trinkwasserfluoridierung als kariesvorbeugende Maßnahme.
VEB Verlag, 36-49 (1976)

14. HÄSSELBARTH, U.
Vorkommen, Bedeutung und Nachweis von Fluoriden im Trinkwasser.
Trinkwasserverordnung, 93-100

15. KÖNIG, K.G.
Fluorid als Umweltfaktor.
Das öffentl. Gesundheitsw. 33, (1971)

16. GISINGER, L.
Über den Gehalt der Böden an Fluor und dessen Aufnehmbarkeit durch Pflanze und Tier.
Schweizerische landwirtschaftliche Monatshefte, 44, 221-230 (1966)

17. SUGA, S.; WADA, K.; ODGAWA; M.
Fluoride concentration in the enameloid of fish teeths and its relationship to the phylogeny of fishes.
Fluoride Metabolism, hrsg. von K. Binder und M. Hohenegger, Verlag Wilhelm Maudrich, 59-87 (1980)

18. STRATMANN, K.-R.; EIFINGER, F.F.
Beeinflussung der Foetengewichte durch organische und anorganische Fluoride.
Kariesprohpylaxe 3, 125-129 (1981)

19. STRATMANN, K.-R.; EIFINGER, F.F.
Toxikologische Grenzwerte verschiedener Fluorid-Verbindungen.
Kariesprophylaxe 3, 15-17, (1981)

20. OFFICE OF SCIENCE & TECHNOLOGY
State of Michigan
Report ot the Governor s task force on fluorides (1979)

21. SCHWARZ, K.; MILNE, D.B.
Fluorine requirement for growth in the rat.
Bioinorganic Chem. 1, 331-338, (1972)

22. SCHWARZ, K.
Recent dietary trace element research, exemplified by tin, fluorine and silicon.
Fed. Proc. 33, 1748-1757, (1974)

23. NEWESELY, H.
Ist Fluor ein essentieller Spurenbestandteil des physiologischen Milieus?
Dtsch. zahnärztl. Z. 22, 1483-1486 (1967)

24. BERGMANN, K.E.; BERGMANN, R.L.; HAGEMANN, R., HÜCK, G. PETRY, P.
Überlegungen zur Fluoriddosierung im Kindesalter.
Dtsch. med. Wschr. 103, 1353-1355 (1978)

25. TRAUTNER, H.; SIEBERT, G.
Die Bedeutung der Fluoridzufuhr mit der Ernährung.
Dtsch. zahnärztl. Z. Sonderheft 1, 50-53, (1983)

26. WORLD HEALTH ORGANIZATION
Fluorides and human health.
WHO, Geneva, 37, (1970)

27. SCHMIDT, H.J.
Zahnkariesprophylaxe durch Fluoride.
Hüthig Verlag 1967)

28. BÜTTNER, W.
Der Fluorstoffwechsel bei niedriger Zufuhr von Fluoriden.
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 123-128 (1968)

29. PLUM, J.
Fluoridaufnahme von Säuglingen bei Muttermilchernährung und Verwendung von selbstzubereiterer Kost.
Diss. (1984)

30. SIEBERT,G.
Bewertung der Fluoridzufuhr beim Menschen.
Ernährungsumschau 2, 38, (1982)

31. BERGMANN, K.E.
Fluor ein essentielles Spurenelement.
Broschüre "Kariesprophylaxe mit Fluorid"
Informationskreis Mundhygiene und Ernährungsverhalten (1979)

32. STRÜBIG, W.; GÜLZOW,H.-J.
Fluoridgehalt verschiedener Teesorten.
Dtsch. zahnärztl. Z. 36, 374 (1981)

33. EISSING, C.
Vergleichende Untersuchungen über den Fluoridgehalt in Teesorten und deren Aufgüssen unter besonderer Berücksichtigung ostfriesischer Teesorten.
Diss. (1980)

34. SCHMIDT, H.
Der Fluorstoffwechsel.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 59, 289-317, (1972)

35. HODGE, H.C.; SMITH, F.A.
Fluoride.
Disorders of mineral metabolism.
Vol 1, hrsg. von F. Bronner und J.W. Coburn, Academic Press (1981)

36. LARGENT, E.J.
The metabolism of fluorides in man.
AMA Arch. Indust. Hlth. 21, 318-323, (1960)

37. BÜTTNER, W.
Fluoridstoffwechsel und gesundheitliche Aspekte der Fluoridanwendung zur Kariesprophylaxe.
Broschüre "Kariesprophylaxe mit Fluorid" von der Fortbildungsveranstaltung der Jugendzahnärzte in Düsseldorf, 31, (1978)

38. HEFTI, A.; MARTHALER, T.M
Bone fluorid concentration after 16 years of drinking water fluoridation.
Caries Res. 15, 85-89 (1981)

39. JACKSON, D.; WEIDMANN, S.M.
Fluorine in human bone related to age and the water supply of different regions.
J. Path. Cact. 76, 451-459 (1958)

40. NEWESELY, H.
Fluor für die Zahnschmelzbildung.
Kariesprophylaxe mit Fluorid, Informationskreis Mundhygiene und Ernährungsverhalten (1979)

41. EINWAG, J.
Aminfluoride als Alternative zur systematischen Fluoridanwendung.
Zahnärztl. Mitteil. 73, 1632-1634, (1983)

42. OPHAUG, R.H.; SINGER, L.
Estimated fluoride intake of six-month-old infants in four dietary regions of the US.
Americ. J. of Clinical Nutrition 33, 324-327 (1980)

43. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ZAHN-, MUND- UND KIEFER-HEILKUNDE, 1983

44. EUROPA KOMITEE FÜR GESUNDHEITSWESEN
Problematik der Trinkwasserfluoridierung.
Öffentl. Gesundheitsw. 36, 1-55, (1974)

45. PETERS, E.
Stellungnahme zur TWF und die Argumentation der Gegner.
Zahnärztl. Mitteil. 74, 737-748 (1984)

46. BERGMANN, K.E.; BERGMANN, R.L.
Alternative Möglichkeiten der Fluoridsupplementierung im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 125, 49-52, (1977)

47. ERICSSON, Y.; ANDERSSON, R.
Fluoride ingestion with fluoridated domestic salt under swedish dietary dondi-tions.
Caries Res. 17, 277-288 (1983)

48. HENSCHLER, D.
Toxikologische Aspekte der kollektiven Fluoranwendung.
Dtsch. zahnärztl. Z. 23, 104-110, (1968)

48a. WORLD HEALTH ORGANIZATION
Procedures for investigating in tentional and unintentional food additives.
Techn. Rep. Ser. 348, (1967)

49. DUMBACH, J.; DUMBACH, G.
Zur akuten Toxizität von Fluoridtabletten in der Kariesprophylaxe.
Dtsch. zahnärztl. Z. 38, 59-61, (1983)

50. TAVES, D.R.
Determination of submicromolar concentrations of fluoride in biological Sampels.
Talanta 15, 1015-1023, (1968)

51. SINGER, L.; OPHAUG, R.
Total fluoride intake of infants.
Pediatrics Vol. 63 No. 3, (1979)

52. MÜLLER, J.
Neutronenaktivierungsanalyse über kurzlebige Radionuklide.
Diss. (1977)

53. GAWLIK, D.; BEHNE, D.; BRÄTTER, P.; GATSCHKE, W.; GESSNER, H.
The suitability of the iliac crest biopsy in the element analysis and marrow. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 20, 499-507, (1982)

54. ZIEGLER, E.E.; O DONNEL, A.M.; NELSON, S.E.; FOMON, S.J.
Body composition of the reference fetus.
Growth 40, 329-341, (1976)

55. Bergmann, R.L.; BERGMANN, K.E.; KOLLMANN; F.; MAASER, R.; HÖVELS, O.
Wachstum.
Atlas, Papillon Gmbh, Wiesbaden (1977)

56. KLOOSTERMAN, G.J.
On interuterine growth.
Int. J. of Gynecology and Obstretrics 8, 895-912, (1970)

57. GEDALIA, I.; BRZEZINSKI, A.; BERCOVICI, B.
The fluoride content of teeth and bones of human foetuses.
Arch. oral Biol. 9, 331-340, (1964)

58. HELLSTRÖM, I.
Studies of fluoride distribution in infants and small children.
Scand. J. Dent. Res. 84, 119-136, (1976)

59. JACKSON, D.; WEIDMANN, S.M.
Fluorine in human bone related to age and the water supply different regions.
J. Path. Bact. Vol. LXXVI (1958)

60. BRZEZINSKI, A.; BERCOVICI, B.; GEDALIA, J.
Fluorine in the human fetus.
Obstetrics and gynecology 15, 329-331, (1960)

61. ARMSTRONG, W.D.; SINGER, L.; MAKOWSKI, E.L.
Placental transfer of fluoride and calcium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 432-434, (1970)

62. SHEN, Y-W.; TAVES, D.R.
Fluoride concentrations in the human placenta and maternal and cord blood. Am.
J. Obstet. Gynecol. 119, 205-207, (1974)

63. GEDALIA, I.; BRZEZINSKI, A.; ZUKERMAN, H.; MAYERSDORF, A.
Placental transfer of fluoride in the human fetus at low and high F intake. J. Dent. Res. 43, 669-671, (1964)

64. ERICSSON, Y.; HAMMARSTRÖM, L.
Mouce placental transfer of F in comparison with Ca.
Acta Odontol. Scand. 22, 523-538, (1964)

65. ERICSSON, Y.; MALMNÄS, C.
Placental transfer of fluorine investigated with F in man and rabbit.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 41, 144-158, (1962)

65a. WIEDEMANN, W.; HÜBERS, B.; NAUJOKS, R.; BAUM, K.; STRAMBACH, S.:
Der Einfluß erhöhter Fluoridgaben auf den Gesundheitszustand 14jähriger Kinder.
Monatsschr. Kinderheilkd. 130, 469-471, (1982)

65b. SUTTIE, J.W.:
Effects of Fluoride on Livestock
Journal of Occupational Medicine Vol 19, No 1, January 1977

65c. OELSCHLÄGER, W.; FEYLER, L.; SCHENKEL, H.: MOSER, E.; SEIDEL, D.:
Das Nahrungsfluor in toxikologischer Hinsicht.
Teil I: Die Fluorgehalte von Nahrungsmitteln tierischer Herkunft und deren Beeinflussung durch erhöhte Fluoraufnahmen.
Staub - Reinhalt. Luft 42, 383-389 (1983)

OELSCHLÄGER, W.; SCHENKEL, H.; et al.:
Das Nahrungsfluor in toxikologischer Hinsicht.
Teil II: Die Fluorgehalte von Nahrungsmitteln pflanzlicher Herkunft und deren Beeinflussung durch erhöhte Fluoraufnahmen
Staub - Reinhalt. Luft 43, 118-125 (1983)

66. GLENN, F.B.; GLENN, W.C.; DUNCAN,R.C.
Fluoride tablet supplementation during pregnancy for caries immunity.
Am. J. Obstet. Gynecol. 143, 560-564, (1982)

67. FORSYTH, D.M.; POND, W.G.; WASSERMAN, R.H.; KROOK, L.
Dietary calcium and fluoride interactions in swine: effects on physical and chemical bone characteristics, calcium binding protein and histology of adults.
J. of Nutrition 102, 1623-1637, (1972)

67a. SPENCER, H.; KRAMER, L.; OSIS, D.:
Effect of calcium, phosphorus, magnesium, and aluminum on fluoride metabolism in man.
Annals of the New York Academy of Science 355, 181-194 (1980)

68. ZIPKIN, I.
Interrelation of fluoride with other components of calcified tissue.
Nutritio et Dieta 15, 62-78, (1970)

69. OPHAUG, R.H.; SINGER, L.
Magnesium in bone material: an in vitro study.
J. of Dent. Res. 55, 1076-1079, (1976)

70. DEUTSCH, D.; GEDALIA, I.
Fluoride concentration in human fetal enamel.
Caries Res. 16, 428-432, (1982)

71. PILZ, M.E.W.; PLATHNER, C.H.; TAATZ, H.A.
Grundlagen der Kariologie und Endodontie.
Johann Ambrosius Barth Leipzig, 81, (1980)

72. HOROWITZ, H.S.
Perspectives on the use of prenatal fluorides:
a symposium.
J. of Dentistry for Children, 3-33, (1981)

7. Daten

Nummer Lfd.	Proben	Todesursache	Gestationswoche	Lebenszeit	Gewicht Studie	Gewicht Ziegler	Größe SSL cm	F^- Elektrode	F^- NAA	Ca mg/g Asche	Mg mg/g Asche	Gesamtkörper F^- g	F^- Gabe
1	1	verminderte Plazentadiffusionskapazität	36	+	34	2450	38	62,66	85	334	5,395	4,12	/
2	2							60,87	144				
3	4	vorzeitige Plazentalösung	34	+	1860	2020	31	42,77	85	358		1,33	/
4	5	Respiratorische Insuffizienz (RDS)	32	18h	1550	1650	31	120					/
5	7	Globalinsuffizienz der Plazenta	36	+	1500	2450	29	53,84	87	350	5,7337	1,46	/
6	9	Respiratorische Insuffizienz (RDS) Ventrikelblutung	23	41h	338			145,48					/
7	10	intracerebrale Blutung connatale Pneumonie	25	41h	614	690	20,5	36,71					?
8	13	Amnioninfektion Aspirationspneumonie	25	1,5h	629	690	23	87,39		411	6,7322	0,842	/
9	14	Potter	36	10h	2240	2450	32	44,54	41,0	378	5,4992	1,696	/
10	16	Plazentainsuffizienz	40	+	2940	3450	34	53,75	110	375	4,6986	3,174	/
11	17	Plazentainsuffizienz	39	+	2490	3160	38	69,07	84	385	5,4813	3,199	/

Nummer Lfd.	Nummer Proben	Todesursache	Gestationswoche	Lebenszeit	Gewicht Studie	Gewicht Ziegler	Größe SSL cm	F^- Elektrode	F^- NAA	Ca mg/g Asche	Mg mg/g Asche	Gesamtkörper F^- g	F^- Gabe
12	14							128,06	148,4				
13	19							134,57	168,1				
14	19							139,03	216,6				
15	19							122,22	174,8				
16	19							127,64	178,5				
17	19							154,13	151,6				
18	19							120,75	139,7				
19	20							82,44	182,6				
20	20							79,9	51,9				
21	20							76,95	104,3				
22	21	vorzeitige Plazentaablösung	25	+	1010	690	25	57,07	57,3	407,55	5,6436	0,877	/
23	22	Amnionentzündung, Aspirationspneumonie	25	+	721	690	21	36,19		412,96	6,6446	0,386	/
24	23	Amnionentzündung, intrauterine Asphyxie	23	+	442		19	60,45		403,57	6,4245	0,406	/
25	24	connatale Pneumonie RDS	25	1,2h	610	690	23	31,29		389,74	5,9113	0,304	/
26	25	Lungenblutung Potter II	34	2,2h	1760	2020	31	78,62		347,57	4,0375	2,432	/
27	26	Plazentainsuffizienz intracerebrale Blutung	30	336h	1100	1318	27	133,1		374,49	5,7804	2,299	/

Nummer Lfd.	Proben	Todesursache	Gestationswoche	Lebenszeit	Gewicht Studie	Gewicht Ziegler	Größe SSL cm	F^- Elektrode	F^- NAA	Ca mg/g Asche	Mg mg/g Asche	Gesamtkörper F^- g	F^- Gabe
28	27	Zwillingsschwangerschaft, Plazentainsuffizienz	33	+	1240	1830	21	94,94		352,35	5,26	2,432	?
29	29	interuterine Aspiyxie	20	+	334		20	31,16		340,24	7,78	0,188	/
30	30	Amnion Infektionssyntem. Hirnblutung	26	212h	617	770	22	48,82		321,21	7,62	0,576	?
31	31	Amnionentzündung, endozervikales Empyem	14	+	72		10	85,66					/
32	32	medizinische Indikation	21	+	312		17,5	19,81					/
33	33	Plazentainsuffizienz	28	+	775	1010	23	32,54		364,57	6,69	0,411	?
34	34	Plazentainsuffizienz	40	+	2550	2230	38	133,99		336,85	6,65	7,589	/
35	35	chronische Anämie, hydropfetus placentae	30	+	1450	1318	25	74,23		354,59	6,66	1,784	/
36	36	Amnionentzündung, Trisomie 21	20	+	415		20	51,84		345,34	7,11	0,382	
37	37	Fetus papyracen. Zwilling II	31	+	685	1480	20	126,23		336,97	4,94	1,51	?
38	38	Plazentainsuffizienz	38	+	2070	2940	33	71,27		331,05	5,55	3,063	/

Nummer Lfd.	Nummer Proben	Todesursache	Gestationswoche	Lebenszeit	Gewicht Studie	Gewicht Ziegler	Größe SSL cm	F^- Elektrode	F^- NAA	Ca mg/g Asche	Mg mg/g Asche	Gesamtkörper F^- g	F^- Gabe
39	39	vitium cordis	32	432h	940	1650	28,5	170,89		344,78	4,29	2,91	/
40	40	Amnioninfektionssyndrom	21	+	763		23	53,73		372,98	6,72	0,674	/
41	41	Osteochondrodysplasie	19	+	218		14,5	102,60					?
42	42	medizinische Indikation	18	+	208		15	31,44					/
43	43	medizinische Indikation	18	+	238		16,8	67,7					/
44	44	RDS	25	37h	695	690	25	42,11		341,63	5,8	0,531	?
45	45	Amnioninfektionssyndrom Aspirationspneumonie	26	+	700	770	21	67,52		278,56	3,64	1,036	/
46	47	intrauterine Asphyxie	32	+	1250	1650	31	133,76		373,68	6,36	2,633	?
47	49	Plazentaablösung	30	+	1940	1318	24	39,0		361,42	7,81	1,23	/
48	50	respiratorische Insuffizienz Zwilling I	28	+	1160	1010	27	51,97		348,22	7,06	1,029	?
49	51	Plazentainsuffizienz	34	+	1980	2450	32	53,55		351,98	6,37	1,935	/

Nummer Lfd.	Nummer Proben	Todesursache	Gestationswoche	Lebenszeit	Gewicht Studie	Gewicht Ziegler	Größe SSL cm	F^- Elektrode	F^- NAA	Ca mg/g Asche	Mg mg/g Asche	Gesamtkörper F^- g	F^- Gabe
50	52	Plazentainsuffizienz	40	+	3700	3330	39	95,04		377,27	6,15	6,975	/
51	53	Plazentainsuffizienz	32	48h	1640	1650	29	58,92		377,57	6,07	1,517	/
52	55	Mekoniumasperation Pneumothorax	40	1,5h	4410	3330	41	71,14		366,80	6,12	6,404	/
53	56	Bronchopneumonie, Zwilling II	28	144h	795	1010	25	103,29		372,55	7,04	1,31	/

Proben-Nummer	Naßgewicht	Gewicht nach Gefriertrocknung	Gewicht nach entfetten und Veraschung	F^- ppm (bezogen auf Trockengewicht)	F^- ppm (bezogen auf Naßgewicht)	Gesamtmineralgehalt bezogen auf Trocken-gewicht in
1	0,1884	0,1208	0,0682	35,38	22,62	56,46
4	0,0685	0,0438	0,0385	37,59	25,03	58,51
5	0,0356	0,0253	0,0145	68,78	48,88	57,31
7	0,0946	0,0625	0,0368	31,70	20,94	58,88
9	0,0258	0,0167	0,0103	89,73	58,08	61,68
10	0,0517	0,0249	0,0154	22,70	10,94	61,85
13	0,0564	0,0339	0,0186	47,95	28,82	54,87
14	0,1174	0,0816	0,0503	27,46	19,08	61,64
16	0,2801	0,1032	0,0673	25,05	12,92	65,21
17	0,2480	0,1284	0,0873	46,96	24,31	67,99
20	0,0641		0,0236		21,01	
21	0,0843	0,0572	0,0360	22,78	15,46	62,94
22	0,0931	0,0613	0,0395	38,95	25,65	64,44
23	0,0795	0,0547	0,0348	19,91	13,70	63,92
24	0,1041	0,0760	0,0449	46,45	33,91	59,08
25	0,0861	0,0549	0,0299	72,49	46,22	54,46
26	0,0843	0,0479	0,0273	54m,11	30,75	56,94

Proben-Nummer	Naßgewicht	Gewicht n. entfetten u. 60° trocknen	Gewicht nach Gefriertrocknung	Gewicht nach entfetten und Veraschung	F^- ppm (bezogen auf Trockengewicht)	F^- ppm (bezogen auf Naßgewicht)	Gesamtmineralgehalt bezogen auf Trockengewicht in
27	0,0403	0,0325	0,0303	0,0187 Gewicht n. Veraschung	19,23	11,62	61,72
29	0,0372	0,0224	0,0209	0,0138	32,24	18,1	66,03
30	0,0185	0,0132	0,0129	0,0078	51,79	36,12	60,47
31	0,0338	0,0232	0,0220	0,0138	12,43	8,09	62,73
32	0,0381	0,0277	0,0253	0,0170	21,86	14,52	67,19
33	0,1786	0,1268	0,0970 eingewogen 0,0912 n. Gefriertrocknung	0,0616	85,09		63,51
34	0,0848	0,0603	0,0533 eingewogen 0,0337 n. Gefriertrocknung	0,0212	46,70		62,91
35	0,0510	0,0301	0,0196 eingewogen 0,0183 n. Gefriertrocknung	0,0111	31,47		60,66
37	0,0712	0,0503	0,0217 eingewogen 0,0273 n. Gefriertrocknung	0,0171	79,07		62,64
38	0,1372	0,1058	0,0733 eingewogen 0,0694 n. Gefriertrocknung	0,0474	48,68		68,72

Proben-Nummer	Naßgewicht	Gewicht n. entfetten u. 60° trocknen	Gewicht nach Gefriertrocknung	Gewicht nach entfetten und Veraschung	F^- ppm (bezogen auf Trockengewicht)	F^- ppm (bezogen auf Naßgewicht)	Gesamtmineralgehalt bezogen auf Trockengewicht in
39	0,0367	0,0249	00228	0,0143	107,18	66,59	62,73
40	0,0933	0,0624	0,0177eingewogen 0,0171 n. Gefriertrockung	0,0112	35,14		65,50
41	0,0286	0,0176	0,0162	0,0107	67,77	40,96	66,05
42	0,0221	0,0126	0,0124	0,073	18,51	10,38	58,87
43	0,0182	0,0104	0,0099	0,0062	40,52	21,92	62,63
44	0,0395	0,0271	0,0250	0,0164	27,62	17,48	65,60
44	0,0395	0,0271	0,0250	0,0164	27,62	17,48	65,60
45	0,0384	0,0228	0,0221	0,0134	40,94	23,56	60,63
47	0,0664	8,0604	0,0367	0,0251	90,19	39,39	68,39
49	0,0947	0,0622		0,0285	27,79		71,25
50	0,0637	0,0431		0,0058	36,38		64,88
51	0,1071	0,0646		0,0236	34,72		64,84
52	0,2207	0,1251	0,1194	0,0746	61,61	33,33	64,82
53	0,1025	0,0540	0,0517	0,0337	38,41	19,37	65,18
55	0,2480	0,1747	0,1670	0,1121	41,79	32,18	67,13
56	0,0840	0,477	0,0453	0,0300	68,40	36,89	66,23

Tab. 4

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und der ständigen Hilfs- und Diskussionsbereitschaft möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. K.E. Bergmann recht herzlich danken.

Herrn Gatschke danke ich für die Neutronenaktivierungsanalysen und die Einweisung in diese Methodik.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. R. L. Bergmann für ihre zahlreichen wertvollen Anregungen und ihr persönliches Engagement.

Auch möchte ich noch Frau H. Bund und Herrn M. Wuthe für ihre Hilfe bei der Durchführung der Analysen danken.

Lebenslauf

Name	:	Franz Josef Schraad
Geburtsdatum	:	18.11.1959
Geburtsort	:	Lohne
Eltern	:	Josef Schraad, Kaufmann Maria Schraad, Hausfrau
Schulbildung	:	Graf von Galen Schule 1966 - 1969 Gymnasium Lohne 1969 - 1978
Abitur	:	24.05.1978
Studium	:	Wintersemester 1978/79 Wirtschaftsingenieurwesen an der Technischen Universität Berlin Sommersemester 1979 - Sommersemester 1984 Zahnmedizin an der Freien Universität Berlin
Studienprüfung	:	naturwissenschaftliche Vorprüfung April 1980 zahnärztliche Vorprüfung Oktober 1981 ärztliche Prüfung Juli 1984 Bestallung als Zahnarzt

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen